

Synthese und *in vitro*-Testung von
Biarylalkylcarbonsäure- und Ebselen-Derivaten
gegen *Schistosoma mansoni*

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Alejandra Michelle Peter Ventura, M. Sc.

aus Quito (Ecuador)

Marburg/Lahn 2020

Erstgutachter: Prof. Dr. Martin Schlitzer

Zweitgutachter: Prof. Dr. Christoph G. Grevelding

Eingereicht am **03.01.2020**

Tag der mündlichen Prüfung am **14.02.2020**

Hochschulkennziffer: 1180

Danksagung

Ein großer Dank geht an Prof. Dr. Martin Schlitzer für die Möglichkeit, dieses interessante Thema in seinem Arbeitskreis erforschen zu dürfen. Vielen Dank für die Unterstützung in dieser Zeit, die interessante Aufgabenstellung, Unkompliziertheit und die wissenschaftlichen Freiräume.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. Christoph G. Grevelding für die Übernahme des Zweitgutachtens sowie die gute Kooperation bedanken. Vielen Dank, dass ich die Möglichkeiten hatte, die entstandenen Verbindungen selbst zu testen. Ebenfalls bin ich ihm für seine freundliche Aufnahme sehr dankbar.

Herrn Prof. Dr. Carsten Culmsee und Herrn apl. Prof. Arnold Grünweller danke ich für die Bereitschaft, der Prüfungskommission anzugehören.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Carsten Culmsee für die Kooperation bei meinem Ebselen-Nebenthema. Eugenia Maria Antonelli und Lukas Hinder danke ich für die Testung dieser Substanzen.

Ebenso danke ich Herrn apl. Prof. Arnold Grünweller für die Kooperation bei den Zytotoxizitätsbestimmungen der Substanzen. Kerstin Lange-Grünweller danke ich für die Durchführung dieser Messungen und den Erläuterungen zum Assay.

Ein großer Dank geht an die gesamte Arbeitsgruppe Schlitzer: Dr. Regina Ortmann, Thi Lan Phuong Pham, Corinna Arend, Rolf Emmerich, Simone Müller, Tom Gallinger, Maike Klüppel, Eva-Maria Schäfer, Reiner Müller, Luca Sardone und Georg Rennar für die freundliche Aufnahme und Unterstützung im Laboralltag. Vor allem meiner Auszubildenden Simone Müller möchte ich für die Unterstützung bei der Laborarbeit danken. Wir haben viele schöne und lustige Momente im Labor erlebt.

Ebenso danke ich dem gesamten Arbeitskreis Greveling für die sehr freundliche Aufnahme und schöne Atmosphäre. Besonders bei Dr. Simone Häberlein und Dr. Thomas Quack möchte ich mich für die gute Einführung in die biologische Testung sowie die guten Ratschläge bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Xuesong Li aus dem Arbeitskreis Min Hu (*State Key Laboratory of Agricultural Microbiology, College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan, China*) bedanken, die einen Teil meiner Substanzen gegen *S. japonicum* getestet hat.

Ein großer Dank gilt ebenfalls meinen Korrekturlesern Thi Lan Phuong Pham, Oliver Pilgram, Rolf Emmerich und Dr. Regina Ortmann.

Dem Arbeitskreis Steinmetzer danke ich für die Bereitstellung der analytischen und präparativen HPLC-Anlagen.

Vielen Dank an meine Praktikanten Christian Hannig, Maike Klüppel, Jana Ulrich und Lisa Kemena sowie meinen Wahlpflicht-Praktikanten für ihre Beiträge zum Gelingen dieser Arbeit.

Ich möchte mich zudem bei allen Mitarbeitern der Serviceabteilung für die Messung der zahlreichen Proben und der kompetenten Hilfe bei Problemen bedanken.

Frau Spanknebel, Frau Lorek, Frau Lins, Frau Schutte und Frau Buder danke ich für die Hilfe bei den bürokratischen Angelegenheiten und der Chemikalienbestellung.

Ein besonderer Dank geht an Phuong, Corinna, Simmi und Rolf. Es war eine super schöne Zeit mit euch, wir haben viel erlebt und ich bin sehr froh, dass ich euch kennengelernt habe. Ich danke euch für die wunderschöne Zeit innerhalb und vor

allem auch außerhalb des Labors, für eure Unterstützung in schwierigen Momenten, für die Schoki-Frustpausen, die aufbauenden Momente, die „Pommes-Wetten“, die Filmabende, die Einführung in die Fastnachtszeit, das „Springen“ auf dem Mount Midoriyama, die Lama-Wanderung, den gemeinsamen Kampf gegen die Killer-Ameisen und und und... Diese Momente werde ich nie vergessen! Ihr seid für mich wahre Freunde geworden, die ich auf keinen Fall verlieren möchte und ich freue mich auch schon auf unsere weiteren bevorstehenden Ausflüge!

Ebenso geht ein ganz besonderer Dank an meinen Freund Olli. Danke für deine grenzenlose Unterstützung während der ganzen Zeit. Ich danke dir auch für die aufbauenden Worte in schwierigen Momenten, für die schönen Zeiten und Urlaube, die wir zusammen erlebt haben und für die Kraft, die du mir jeden Tag gegeben hast. Ich freue mich, dich als meinen Freund zu haben und mit dir meinen weiteren Lebensweg gehen zu dürfen.

Zu guter Letzt danke ich meiner Mutter von ganzem Herzen. Danke für deine Unterstützung, dein offenes Ohr, für deine grenzenlose Liebe und die Ermöglichung meines Studiums. Du hast mir Kraft gegeben und ohne dich wäre ich nie so weit gekommen.

Veröffentlichungen

Die hier gezeigten wissenschaftlichen Beiträge sind aus vorliegender Arbeit hervorgegangen.

Publikationen

“Development of Biarylalkyl Carboxylic Acid Amides with Improved Anti-schistosomal Activity” (A. M. Peter Ventura, S. Haeblerlein, K. Lange-Grünweller, A. Grünweller, R. Hartmann, C. G. Grevelding, M. Schlitzer, *ChemMedChem.* **2019**, 6, 1856-1862).

Vorträge

“Synthesis and Biological Evaluation of Biarylalkylcarboxylic Acid Derivatives against *Schistosoma mansoni*” (1st Retreat of DRUID, Rauischholzhausen, 27.11.2018)

“Synthesis and Biological Evaluation of Biarylalkylcarboxylic Acid Derivatives against *Schistosoma mansoni*” (20th DDDS of the DGP, Gießen, 26.03.-29.03.2019)

Poster

Peter Ventura, A. M.; Grevelding, C. G.; Schlitzer, M.

“Synthesis and Biological Evaluation of Biarylalkylcarboxylic Acid Derivatives - Worms in the crosshair of chemistry” (28th Annual Meeting of the German Society for Parasitology, Berlin, 21.03-24.03.2018)

Peter Ventura, A. M.; Grevelding, C. G.; Schlitzer, M.

“Development of Biarylalkyl Carboxylic Acid Derivatives – Worms in the Crosshair of Chemistry” (2nd Retreat of DRUID, Rauischholzhausen, 25.11-26.11.2019)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Der Lebenszyklus der Schistosomen	2
1.2. Krankheitsbild der Schistosomiasis	5
1.3. Behandlungsmethoden.....	7
1.3.1. Praziquantel.....	7
1.3.2. Oxamniquin.....	12
1.4. Früher verwendete Medikamente	15
1.4.1. Antimon-Verbindungen	15
1.4.2. Metrifonat.....	16
1.4.3. Amoscanat.....	16
1.5. Weitere Therapieansätze	17
1.5.1. Histon-Deacetylase Inhibitoren	17
1.5.2. Kinaseinhibitoren	19
1.5.3. Artemisinine	20
1.6. Ebselen	21
2. Vorarbeiten.....	25
3. Aufgabenstellung.....	29
4. Ergebnisse und Diskussion	33
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse der Masterarbeit.....	33
4.2. <i>In vitro</i> -Testung der Substanzen aus der Masterarbeit.....	36
4.3. Derivatisierung der Carbonsäurefunktion	45
4.3.1. Synthese der Carbonsäure-Derivate.....	45
4.3.2. <i>In vitro</i> -Testung freier Carbonsäuren und <i>N,N</i> -Diethylamide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe	56
4.3.3. Synthese der Carbonsäureamide	59
4.3.4. <i>In vitro</i> -Testung der Carbonsäureamide	73

4.3.5. Zytotoxizitätsbestimmungen der <i>in vitro</i> wirksamsten Carbonsäureamide	90
4.4. Derivatisierung der Carbonsäureamide zu Thioamiden.....	95
4.4.1. Synthese der Thioamide	95
4.4.2. <i>In vitro</i> -Testung der Carbonsäurethioamide.....	99
4.5. Derivatisierung der Alkylkette am Thiophen	100
4.5.1. Synthese der Derivate mit modifizierter Alkylkette am Thiophen	100
4.5.2. <i>In vitro</i> -Testung der Derivate mit modifizierter Alkylkette am Thiophen	111
4.6. Modifikation der Keto-Carbonylgruppe	124
4.6.1. Darstellung der Biarylalkylcarbonsäurederivate mit modifizierter Keto-Carbonylgruppe.....	124
4.6.2. <i>In vitro</i> -Testung der Derivate mit modifizierter Keto-Carbonylgruppe .	136
4.7. Austausch des Thiophenringes	145
4.7.1. Synthese der Derivate mit ausgetauschtem Thiophenring.....	145
4.7.2. <i>In vitro</i> -Testung der Derivate mit ausgetauschtem Thiophenring.....	154
4.8. Derivatisierung der phenolischen Hydroxylgruppe	161
4.8.1. Synthese und <i>in vitro</i> -Testung der ersten Derivatisierungsreihe.....	161
4.8.2. Synthese und <i>in vitro</i> -Testung der zweiten Derivatisierungsreihe.....	166
4.9. Derivatisierung der Ebselenstruktur.....	176
4.9.1. Synthese der Ebselen-Derivate	176
4.9.2. <i>In vitro</i> -Testung der Ebselen-Derivate	188
4.9.3. Neuroprotektives Potenzial der Ebselen-Derivate.....	195
5. Fazit und Ausblick	201
6. Experimenteller Teil.....	211
6.1. Allgemeine Anmerkungen	211
6.2. <i>In vitro</i> -Assay zur Bestimmung der antischistosomalen Aktivität.....	215
6.3. Arbeitsvorschriften.....	216

6.3.1.	AAV1: SUZUKI-Kupplung	216
6.3.2.	AAV2: FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung ^[200]	217
6.3.3.	AAV3: WOLFF-KISHNER-Reduktion ^[194]	217
6.3.4.	AAV4: Amidkupplung	217
6.3.5.	AAV5: Benzyl-Entschützung.....	219
6.3.6.	AAV6: Darstellung von Thioamiden.....	219
6.3.7.	AAV7: Verseifung von Carbonsäureestern.....	220
6.3.8.	AAV8: Dehydratisierung von Carbonsäureamiden zu Nitrilen ^[205]	220
6.3.9.	AAV9: Kupplung der Diselenide mit Aminen und Hydrazinen ^[221]	221
6.3.10.	AAV10: Entschützung von Boc-Verbindungen (in modifizierter Form) ^[225]	221
6.3.11.	AAV11: Darstellung eines Tetrazols aus Nitril-Verbindungen ^[228]	221
6.3.12.	AAV12: Darstellung der Hydrazone	222
6.3.13.	AAV13: Kupplung der Sulfonyl- oder Benzoylchloride mit Phenolen ^[231]	222
6.4.	Synthese der Carbonsäurederivate	224
6.5.	Darstellung der Carbonsäureamide	237
6.6.	Darstellung der Carbonsäurethioamide	375
6.7.	Darstellung der Derivate mit modifizierter Alkylkette am Thiophen	381
6.8.	Darstellung der Derivate mit modifizierter Keto-Carbonylgruppe.....	429
6.9.	Darstellung der Derivate mit ausgetauschtem Thiophenrings	472
6.10.	Derivatisierung der phenolischen Hydroxygruppe	528
6.11.	Darstellung der Ebselenderivate	554
7.	Literaturverzeichnis	575
8.	Eidesstattliche Erklärung	591
9.	Lebenslauf.....	593
10.	Tabellarischer Anhang der <i>in vitro</i> -Testung	595

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geographische Verteilung von Schistosomiasis. (WHO, Stand 2012) ^[9]	1
Abbildung 2: Schistosomenpaar (A und B).....	3
Abbildung 3: Lebenszyklus der Schistosomen. ^[24]	4
Abbildung 4: Strukturformel von Praziquantel. Links ist das racemische PZQ, in der Mitte das (<i>R</i>)-Enantiomer und rechts das (<i>S</i>)-Enantiomer gezeigt.	7
Abbildung 5: Struktur des Hauptmetaboliten von Praziquantel.....	8
Abbildung 6: Strukturformeln der Verbindungen, die durch Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu Oxamniquin führten.....	12
Abbildung 7: Strukturformeln von Antimontartrat (15), Stibophen (16) und Astiban (17).	15
Abbildung 8: Strukturformel von Amoscanat (21).	17
Abbildung 9: Strukturen von Trichostatin A 22 und Valproinsäure 23	18
Abbildung 10: Strukturformeln von Herbimycin A (29), Piceatannol (30) und Imatinib (31).	20
Abbildung 11: Strukturformeln von Artemisinin (32), Artemether (33) und Artesunat (34).	21
Abbildung 12: Strukturformeln von Ebselen (35) und Ebsulfur (36).	22
Abbildung 13: Strukturformeln der initial getesteten Verbindungen mit Biarylalkylcarbonsäure-Grundstruktur. ^[193]	26
Abbildung 14: Beste synthetisierte Biarylalkylcarbonsäuren von P. MÄDER. ^[193]	27
Abbildung 15: Ausgangsverbindungen der Biarylalkylcarbonsäuren für die hier beschriebene Arbeit.....	29
Abbildung 16: Strukturen der dargestellten Carbonsäureamide mit Keto-Carbonylfunktion und der darzustellenden Carbonsäureamide ohne die Keto-Carbonylfunktion.....	30
Abbildung 17: Derivatisierungsmöglichkeit der Grundstruktur Schl32356	31
Abbildung 18: Mögliche Derivatisierungen der Ebselen-Struktur (35).	32
Abbildung 19: In der Masterarbeit synthetisierte Carbonsäureamide mit der Keto-Carbonylgruppe im Linker. ^[199]	33
Abbildung 20: Weitere in der Masterarbeit hergestellte Verbindungen. ^[199]	35

Abbildung 21: In der Masterarbeit synthetisierte und in der Promotion <i>in vitro</i> an <i>S. mansoni</i> getestete Alkyl-Carbonsäureamide mit der Keto-Carbonylgruppe. ^[199] ...	36
Abbildung 22: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Verbindungen Schl36044-Schl36047 bei 25 µM Substanzkonzentration..	36
Abbildung 23: In der Masterarbeit hergestellte und in der Promotion an <i>S. mansoni</i> getestete Piperidin-Derivate mit der Keto-Carbonylfunktion.	37
Abbildung 24: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Schl36040-Schl36042 und Schl36048 bei 25 µM Substanzkonzentration.	38
Abbildung 25: In der Masterarbeit hergestellte und im Rahmen der Promotion getestete Piperazin-Derivate mit der Keto-Carbonylgruppe.....	39
Abbildung 26: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Schl36025 und Schl36026 bei 25 µM und 10 µM Substanzkonzentration.....	40
Abbildung 27: Aufnahme der <i>S. mansoni</i> durch Lichtmikroskopie bei der <i>in vitro</i> Testung.....	40
Abbildung 28: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Piperazin-Derivaten bei 25 µM Substanzkonzentration..	41
Abbildung 29: In der Masterarbeit hergestellte und in der Promotion <i>in vitro</i> -getestete Biarylalkylcarbonsäure-derivate ohne Keto-Carbonylgruppe (Schl36050), mit Derivatisierung an der phenolischen OH-Gruppe (Schl36034 und Schl36004) und mit Sulfonamid- und Carbonsäureamidstruktur (Schl36037 und Schl36027).....	42
Abbildung 30: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Schl36034 , Schl36004 , Schl36037 , Schl36027 bei 25 µM Substanzkonzentration.....	43
Abbildung 31: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit dem Methylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36050 bei den gegebenen Substanzkonzentrationen..	44
Abbildung 32: Behandlung der <i>S. mansoni</i> mit dem Methylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36050	44
Abbildung 33: Als einziges Produkt bei der Sulfonsäureherstellung erhaltener Alkohol.....	51
Abbildung 34: Strukturformel des zu synthetisierenden Biarylalkylamins Schl36172	54
Abbildung 35: Vermutlich erhaltenes Produkt bei der Synthese des Biarylalkylamins Schl36172	56

Abbildung 36: Strukturen der vier besten Biarylalkylcarbonsäure-Derivate aus vorausgegangenen Arbeiten, ^[193,194] die bei dieser Arbeit als Ausgangssubstanzen dienen.....	57
Abbildung 37: Reduktion der Eiproduktion bei Inkubation der <i>S. mansoni</i> mit den Verbindungen Schl32356 , Schl32357 , Schl32358 und Schl32359 mit Additiva im Medium.....	58
Abbildung 38: Reduktion der Eiproduktion bei Inkubation der <i>S. mansoni</i> mit den Verbindungen Schl32356 , Schl32357 , Schl32358 und Schl32359 ohne Additiva im Medium.....	59
Abbildung 39: Zwischenprodukt der Hydroxamsäuresynthese.	70
Abbildung 40: Dargestellte und <i>in vitro</i> -getestete <i>N,N</i> -Alkylamide ohne Keto-Carbonylgruppe.	73
Abbildung 41: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit <i>N,N</i> -Alkylamiden ohne Keto-Carbonylgruppe bei 25 µM Substanzkonzentration.....	74
Abbildung 42: Medium bei der Behandlung der Schistosomen mit dem <i>N,N</i> -Dipentylderivat ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36111 bei einer Konzentration von 25 µM..	75
Abbildung 43: Dargestellte und <i>in vitro</i> -getestete Piperidin-Derivate ohne Keto-Carbonylgruppe.	75
Abbildung 44: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Piperidin-Derivaten ohne Keto-Carbonylgruppe bei 25 µM Substanzkonzentration.....	76
Abbildung 45: Hergestellte und <i>in vitro</i> -getestete Piperazin-Derivate bzw. Morpholide und Thiomorpholide ohne Keto-Carbonylgruppe.	77
Abbildung 46: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Boc-Piperazid- (Schl36089), Piperazid- (Schl36093) und p-Methylbenzylpiperazid-Struktur (Schl36086) ohne Keto-Carbonylgruppe bei den gegebenen Substanzkonzentrationen..	78
Abbildung 47: Bilder der Würmer nach 72 h Behandlung mit dem Boc-geschützten Piperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36089 (A und B), mit dem entschützten Piperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36093 (C) und mit dem p-Methylbenzylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36086 (D).. .	79
Abbildung 48: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Phenylsulfamoylpiperazid- (Schl36087), Morpholid- (Schl36107) und Thiomorpholid-	

Struktur (Schl36158) ohne Keto-Carbonylgruppe bei den gegebenen Substanzkonzentrationen..	80
Abbildung 49: Bilder der Würmer nach 72 h Behandlung mit dem Phenylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36087 (A und B) und mit dem Thiomorpholin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36158 (C und D)..	81
Abbildung 50: <i>In vitro</i> -getestetes Thiomorpholin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe Schl36070 ..	81
Abbildung 51: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Piperazin-Derivaten ohne Keto-Carbonylgruppe, die keine signifikante antischistosomale Aktivität zeigten, bei 25 µM Substanzkonzentration..	82
Abbildung 52: Vergleich der bei 25 µM antischistosomal aktiven Carbonsäureamide mit und ohne Keto-Carbonylfunktion.	83
Abbildung 53: Strukturen der gegen adulte <i>S. japonicum</i> Pärchen getesteten Verbindungen.	84
Abbildung 54: Strukturen der <i>in vitro</i> -getesteten Tetrazolderivate mit und ohne Keto-Carbonylgruppe und deren Zwischenstufen, die bei der Synthese angefallen sind..	85
Abbildung 55: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Tetrazolderivaten (Schl36205 und Schl36206) und den bei der Synthese angefallenen Zwischenstufen (das primäre Carbonsäureamid (Schl36157 und Schl36162) und das Nitril-Derivat (Schl36166 und Schl36204)) mit und ohne Keto-Carbonylgruppe bei 25 µM Substanzkonzentration..	86
Abbildung 56: Hergestellte und <i>in vitro</i> -getestete mono-substituierte und unsymmetrisch substituierte Carbonsäureamide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe.	86
Abbildung 57: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den mono-substituierten und den unsymmetrisch substituierten Carbonsäureamiden mit und ohne Keto-Carbonylgruppe bei 25 µM Substanzkonzentration.....	87
Abbildung 58: Hergestellte und <i>in vitro</i> -getestete Aminosäure-Derivate mit und ohne Keto-Carbonylgruppe.....	88
Abbildung 59: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Aminosäure-Derivaten bei 25 µM Substanzkonzentration..	89
Abbildung 60: Carbonsäureamide mit einer Eizahl-reduzierenden Eigenschaft bei 25 µM.	90

Abbildung 61: Carbonsäureamide, deren zytotoxikologische Profile ermittelt wurden.	91
Abbildung 62: Strukturen der Elektronenakzeptoren (EC) Phenazinmethosulfat (PMS, 164) und Phenazinethosulfat (PES, 165).....	92
Abbildung 63: Zytotoxikologisches Potenzial der getesteten Carbonsäureamide an HepG2-Zellen nach 72 h.....	93
Abbildung 64: Zytotoxisches Potenzial der getesteten Carbonsäureamide an LS174T-Zellen nach 72 h.	94
Abbildung 65: Geplante Carbonsäurethioamide.	95
Abbildung 66: Synthese des <i>N,N</i> -Diethylcarbonsäurethioamids Schl36072 ausgehend vom entsprechenden Carbonsäureamid Schl32359	96
Abbildung 67: Synthetisierte und <i>in vitro</i> -getestete Carbonsäurethioamide.....	99
Abbildung 68: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Carbonsäurethioamiden bei 25 µM Substanzkonzentration.....	99
Abbildung 69: Geplante Pentadiencarbonsäureamide.	100
Abbildung 70: Struktur des bei der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion entstandenen <i>Z</i> -Isomers (Z - Schl36171) und die analoge verseifte Verbindung (Z - Schl36207	104
Abbildung 71: ¹ H-NMR-Spektren der Carbonsäure mit konjugierten Doppelbindungen Schl36207 vor der Isomerisierung (rot), nach 1 h (grün), nach 3 h (blau) und nach 7 h (lila) Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge λ = 366 nm.	104
Abbildung 72: Geplante Benzoessäure-Derivate mit einem Phenylring im Linker..	106
Abbildung 73: Dargestellte Pentadiencarbonsäure-Derivate.	111
Abbildung 74: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit der freien Carbonsäure Schl36207 , dem Methylsulfonylpiperazin Schl36212 und dem Phenylsulfonylpiperazin Schl36209 bei 25 µM Substanzkonzentration..	112
Abbildung 75: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit p-Methylbenzylpiperazin Schl36213 , dem Morpholin-Derivat Schl36214 und dem Thiomorpholin-Derivat Schl36210 bei den gegebenen Substanzkonzentrationen.....	113
Abbildung 76: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit dem Boc-Piperazin Schl36211 , dem ungeschützten Piperazin Schl36215 und dem Ethylpiperazin Schl36208 bei den gegebenen Substanzkonzentrationen.	114

Abbildung 77: Bilder der Schistosomen, die mit den Pentadiencarbonsäure-Derivaten bei einer Substanzkonzentration von 25 μ M behandelt wurden. von 72 h generiert.	115
Abbildung 78: Hergestellte und <i>in vitro</i> -getestete Benzoessäurederivate. Rote Umrandungen zeigen die Substanzen, die bei 25 μ M eine antischistosomale Aktivität besitzen.	116
Abbildung 79: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den unwirksamen Benzoessäure-Derivaten bei 25 μ M Substanzkonzentration.	117
Abbildung 80: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit dem Boc-Piperazid Schl36217 bei den gegebenen Substanzkonzentrationen.	117
Abbildung 81: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den antischistosomal aktiven Benzoessäure-Derivaten bei den gegebenen Substanzkonzentrationen.	118
Abbildung 82: Bilder von Schistosomen, die mit den Benzoessäure-Derivaten bei einer Substanzkonzentration von 25 μ M behandelt wurden.	119
Abbildung 83: Zusammenfassung der bei 25 μ M aktiven und schwach aktiven Carbonsäureamide mit modifizierter Alkylkette am Thiophen.	121
Abbildung 84: In der Masterarbeit dargestellte freie Carbonsäuren mit innerem Carbonsäure- und Sulfonsäureamid.	124
Abbildung 85: Geplante Carbonsäureamide mit innerem Carbonsäure- und Sulfonsäureamid.	125
Abbildung 86: Geplante Hydrazone.	129
Abbildung 87: Zwei mögliche Isomere bedingt durch die Hydrazon-Funktionalität.	133
Abbildung 88: Ausschnitt des NOESY-Spektrums. Zu sehen ist das NH-Signal, das Kreuzkupplungen mit den beiden Alkyl-CH ₂ -Signalen eingeht.	134
Abbildung 89: Struktur des durch das NOESY-Spektrum identifizierten Isomers.	135
Abbildung 90: <i>In vitro</i> -getestete Carbonsäure-Derivate mit innerer Carbonsäureamid- oder Sulfonsäureamid-Struktur.	137
Abbildung 91: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Carbonsäure-Derivaten mit innerer Carbon- oder Sulfonsäureamid-Funktionalität bei 25 μ M Substanzkonzentration.	138
Abbildung 92: <i>In vitro</i> -getestete Carbonsäure-Derivate mit einer Phenylhydrazon- oder Benzhydrazon-Funktionalität.	138

Abbildung 93: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Carbonsäure-Derivaten mit einer Phenylhydrazon- oder Benzhydrazon-Funktionalität bei 25 µM Substanzkonzentration..	139
Abbildung 94: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Carbonsäure-Derivaten mit einer Phenylhydrazon- oder Benzhydrazon-Funktionalität bei den gegebenen Substanzkonzentrationen.	140
Abbildung 95: Behandlung der Schistosomen mit den Phenylhydrazon-Derivaten bei einer Substanzkonzentration von 25 µM.	141
Abbildung 96: <i>In vitro</i> an <i>S. mansoni</i> getestete Imino-Morpholinderivate.	142
Abbildung 97: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Imino-Morpholin-Derivaten bei 25 µM Substanzkonzentration.	142
Abbildung 98: Geplante Derivate mit modifiziertem Thiophen-Ring.	145
Abbildung 99: Geplante Oxazol-Carbonsäureamid-Derivate.	146
Abbildung 100: Geplante Thiazol-Carbonsäureamide.	149
Abbildung 101: Geplante Furan-Carbonsäureamide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe.	152
Abbildung 102: Synthetisierte und <i>in vitro</i> an Schistosomen untersuchte Oxazol-Derivate.	155
Abbildung 103: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Oxazol-Derivaten bei 25 µM Substanzkonzentration.	156
Abbildung 104: Synthetisierte und <i>in vitro</i> an Schistosomen untersuchte Thiazol-Derivate.	156
Abbildung 105: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Thiazol-Derivaten bei 25 µM Substanzkonzentration.	157
Abbildung 106: Synthetisierte und <i>in vitro</i> an Schistosomen untersuchte Furan-Derivate.	157
Abbildung 107: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit dem Thiomorpholin-Derivat Schl36268 bei den gegebenen Substanzkonzentrationen.	158
Abbildung 108: Bilder der Schistosomen, die mit dem aktiven Furan-Derivat bei einer Substanzkonzentration von 25 µM, behandelt wurde.	159
Abbildung 109: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit den Furan-Derivaten bei 25 µM Substanzkonzentration.	160
Abbildung 110: In der Masterarbeit bei der Darstellung des Benzolsulfonsäureamids Schl36034 erhaltenes Produkt.	162

Abbildung 111: Geplante Biarylalkylcarbonsäure-Derivate mit modifizierter Hydroxylgruppe.	163
Abbildung 112: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Biarylalkylcarbonsäure-Derivaten mit modifizierter Hydroxylgruppe bei 25 µM Substanzkonzentration..	166
Abbildung 113: Geplante Benzolsulfonsäureester-Derivate.	167
Abbildung 114: Hergestellte Benzolsulfonsäureester-Derivate mit Ausbeuten der Kupplung der Hydroxylgruppe mit dem Phenylsulfonylchlorid.	168
Abbildung 115: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit dem Methylsulfonylpiperazin ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36240 bei den gegebenen Substanzkonzentrationen..	169
Abbildung 116: Schistosomen, die mit dem Methylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36240 behandelt wurden.....	170
Abbildung 117: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit Benzolsulfonsäureester-Derivaten bei 25 µM Substanzkonzentration.....	171
Abbildung 118: Geplante Carbonsäureamide mit modifizierter Hydroxylgruppe der dritten Derivatisierungsreihe.	171
Abbildung 119: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit der dritten Derivatisierungsreihe bei den gegebenen Substanzkonzentrationen.	174
Abbildung 120: Bilder der Schistosomen, die mit den aktiven Substanzen der dritten Derivatisierungsserie behandelt wurden.....	175
Abbildung 121: Mögliche Derivatisierungspunkte des Ebselens.....	176
Abbildung 122: Geplante Derivatisierungen des Ebselens.	177
Abbildung 123: Erfolgreich dargestellte Ebselen-Derivate.....	189
Abbildung 124: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit dem <i>N,N</i> -Dimethylhydrazid-Derivat (Schl36188) bei den gegebenen Substanzkonzentrationen.	190
Abbildung 125: Bilder der Würmer, die mit dem <i>N,N</i> -Dimethylhydrazid-Derivat Schl36188 behandelt wurden.....	191
Abbildung 126: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit mit dem Piperazin- (Schl36185) und Morpholin-Derivat (Schl36226) bei den gegebenen Substanzkonzentrationen.	192

Abbildung 127: Schistosomen, die mit dem Piperazin-Derivat Schl36185 und dem Morpholin-Derivat Schl36226 bei einer Substanzkonzentration von 25 µM für 72 h behandelt wurden	193
Abbildung 128: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit der freien β-Alanin-Verbindung Schl36202 und dem Methylsulfonylpiperazin-Derivat Schl36229 bei 25 µM Substanzkonzentration	194
Abbildung 129: Eiproduktion der <i>S. mansoni</i> bei Behandlung mit dem Thiomorpholin-(Schl36227) und Morpholin-Derivat (Schl36228) bei den gegebenen Substanzkonzentrationen	195
Abbildung 130: Strukturen der auf neuroprotektives Potenzial untersuchten Ebselenderivate.....	196
Abbildung 131: Strukturformeln von Glutamat (294), Erastin (295) und RSL-3 (296).	197
Abbildung 132: Konzentrationsabhängige Protektion der Ebselenderivate gegen eine Schädigung der HT-22 Zellen durch Glutamat.	198
Abbildung 133: Antischistosomal aktive Biarylalkylcarbonsäureamide.....	203
Abbildung 134: Antischistosomal aktive Substanzen mit einem modifizierten Linker.	204
Abbildung 135: Antischistosomal aktive Substanzen mit einer modifizierten Keto-Carbonylgruppe.....	205
Abbildung 136: Wirksames Derivat, welches eine Modifikation des Thiophenrings aufweist.	205
Abbildung 137: Antischistosomal aktive Substanzen mit modifizierter phenolischer Hydroxygruppe.	206
Abbildung 138: Etablierte Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Substanzklasse der Biarylalkylcarbonsäuren.....	207
Abbildung 139: Mögliche fortführende Derivatisierungsmöglichkeiten.....	208
Abbildung 140: Antischistosomal wirksame Ebselen-Derivate.	209

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Optimierte Reaktionsbedingungen der SUZUKI-Reaktion.....	48
Tabelle 2: Übersicht der getesteten Reaktionsbedingungen zur Sulfonsäureherstellung.....	50
Tabelle 3: Durchgeführte Optimierungen zur Herstellung der Sulfonsäure Schl36061 ausgehend vom Biarylalkyl-bromid Schl36155	52
Tabelle 4: Getestete Reaktionsbedingungen zur Einführung der Sulfonsäure ausgehend von der Verbindung Schl36109	53
Tabelle 5: Getestete Optimierungsbedingungen für die Synthese des Biarylalkylamins Schl36172	55
Tabelle 6: Optimierungsbedingungen der Synthese des Carbonsäureamids Schl36157 aus der entsprechenden Carbonsäure mit Keto-Carbonylgruppe Schl32356	65
Tabelle 7: Optimierungsschritte zur Synthese von den Tetrazol-Derivaten mit (Schl36205) und ohne Keto-Carbonylgruppe (Schl36206) ausgehend von den entsprechenden Nitrilen (Schl36166 und Schl36204).	67
Tabelle 8: Optimierungsbedingungen zur Herstellung der Hydroxamsäure ohne Keto-Carbonylgruppe Schl36036 ausgehend von der entsprechenden Carbonsäure Schl32357	69
Tabelle 9: Verseifung der Aminosäuremethylester.	72
Tabelle 10: Optimierungen zur Synthese des Morpholin-Carbonsäurethioamids Schl36161	96
Tabelle 11: Optimierung der Synthese des Thiomorpholincarbonsäurethioamids Schl36201	97
Tabelle 12: Optimierung der Synthese des Methylsulfonylpiperazincarbonsäurethioamids Schl36203	98
Tabelle 13: Modifikationen der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion.	102
Tabelle 14: Vergleich der bei 25 μ M aktiven Pentadiencarbonsäureamide und Benzoessäureamide mit den analogen Verbindungen ohne eine Modifikation der Alkylkette am Thiophen.	122
Tabelle 15: Durchgeführte Optimierungen zur Darstellung des Phenylhydrazons mit freier Carbonsäure Schl36068	130

Tabelle 16: Durchgeführte Optimierungen zur Darstellung des Benzhydrazons mit freier Carbonsäure-Funktionalität Schl36123	132
Tabelle 17: Vergleich der bei 25 µM aktiven Carbonsäureamide mit modifizierter Keto-Carbonylgruppe mit den analogen Verbindungen ohne Keto-Carbonylgruppe.....	143
Tabelle 18: Vergleich des bei 25 µM aktiven Furan-Carbonsäureamids mit der analogen Thiophen-Verbindung.	161
Tabelle 19: Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Ebselenderivates.	180
Tabelle 20: Optimierungsbedingungen zur Darstellung von Schl36188	182
Tabelle 21: Optimierungsbedingungen zur Darstellung von Schl36202	185
Tabelle 22: Getestete Reaktionsbedingungen zur Entschützung der Benzylschutzgruppe des Ebsulfur-β-Alanin-Derivates Schl36258	188

Abkürzungsverzeichnis

μm	Mikrometer
μM	Mikromolar
Å	Angström
ABAM	<i>antibiotic antimycotic solution</i>
AgNO_3	Silbernitrat
AIDS	<i>acquired immune deficiency syndrome</i>
AK	Arbeitskreis
Ala	Alanin
AlCl_3	Aluminiumtrichlorid
AR	Aldosereduktase
Asp	Asparaginsäure
ATP	Adenosintriphosphat
Binap	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -Butylcarbonyl
brs	Breites Singulett
Bz	Benzyl
cAbl	<i>abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i>
CuBr	Kupfer(I)bromid
CuI	Kupfer(I)iodid
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

DPPA	Diphenylphosphorylazid
dq	Dublett vom Quartett
EC-H	Elektronendonator
EDC•HCl	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide hydrochloride
ESI	<i>electron spray ionisation</i>
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Gly	Glycin
GPCR	<i>G protein-coupled receptor</i>
h	Stunde
H ₂	Wasserstoff
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
HAT	Histon-Acetyltransferase
HCl	Salzsäure
HDAC	Histon-Deacetylase
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)ethansulfonsäure
His	Histidin
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
IR	<i>infrared spectroscopy</i>
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
K ₃ PO ₄	Kaliumphosphat
kg	Kilogramm
KOH	Kaliumhydroxid
<i>m</i>	<i>medium</i>
m	Multiplett

MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MHz	Megahertz
min	Minute
Mio	Millionen
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimolar
mmol	Millimol
MPLC	<i>medium pressure liquid chromatography</i>
Mrd	Milliarde
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
MW	Mikrowelle
N ₂ H ₄ •H ₂ O	Hydrazinmonohydrat
Na ₂ CO ₃	Natriumcarbonat
Na ₂ Se	Natriumselenid
Na ₂ SO ₃	Natriumsulfit
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaI	Natriumiodid
NaN ₃	Natriumazid
NaNO ₂	Natriumnitrit
NaOH	Natriumhydroxid
NCS	<i>new born calf serum</i>
NEt ₃	Triethylamin
NH ₃	Ammoniak
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NHEt ₂ •HCl	Diethylaminhydrochlorid
nm	Nanometer

NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NOESY	<i>nuclear overhauser and exchange spectroscopy</i>
NTD	<i>neglected tropical diseases</i>
OH	Hydroxy
P(OEt) ₃	Triethylphosphit
Pd(0)	Palladium(0)
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)acetat
Pd/C	Palladium auf Kohle
PES	Phenazinethosulfat
Phe	Phenylalanin
PMS	Phenazinmethosulfat
ppm	<i>parts per million</i>
Pro	Prolin
Prx	Peroxiredoxin
PTK	Proteinkinase
PZQ	Praziquantel
q	Quartett
quant.	Quantitativ
quin.	Quintett
rac	Racemisch
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
RP	<i>reversed phase</i>
RS	mitochondriales Succinat-Tetrazolium-Reduktase Enzym
RSL-3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2-Chloroacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1-[4-(methoxycarbonyl)-phenyl]-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-3-carbonsäuremethylester
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
<i>s</i>	<i>strong</i>
<i>S.</i>	<i>Schistosoma</i>
Se	Selen
Sm	<i>Schistosoma mansoni</i>

T	Temperatur
t	Triplett
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	<i>trifluoroacetic acid</i> (Trifluoressigsäure)
TFAA	Trifluoracetanhydrid
TGR	Thioredoxin-Glutathion-Reduktase
THF	Tetrahydrofuran
TK	Tyrosinkinase
Trx	Thioredoxin
Val	Valin
<i>vs</i>	<i>very strong</i>
<i>w</i>	<i>weak</i>
WHO	<i>world health organization</i>
WST	<i>water soluble tetrazolium</i>

1. Einleitung

Schistosomiasis, Leishmaniose und die Chagas-Krankheit zählen zu den drei der 20 heutzutage von der WHO anerkannten vernachlässigten tropischen Krankheiten (*neglected tropical diseases* (NTDs)).^[1] Etwa 2.3 Mrd. Menschen durch die NTDs gefährdet.^[2,3] In 2013 wurden über 500 000 Todesfälle und 25 Mrd. *disability-adjusted life years* (DALYs) aufgezeichnet.^[2] Schistosomiasis ist eine weit verbreitete parasitäre Erkrankung mit etwa 200 000 Todesfällen und 200 Millionen Neuinfektionen pro Jahr, wobei 75 Länder mit insgesamt über 780 Millionen Einwohnern betroffen sind.^[4–6] Hauptsächlich ist Schistosomiasis in Afrika verbreitet, jedoch sind Teile Südamerikas und Asiens ebenfalls betroffen (**Abbildung 1**). Bei über 93 % der Bevölkerung in Sub-Sahara Gebieten, wie Nigeria, Tansania oder Ghana, wurde eine Erkrankung von Schistosomiasis verzeichnet, sodass 2016 über 206 Mio. Menschen behandelt werden mussten.^[7,8]

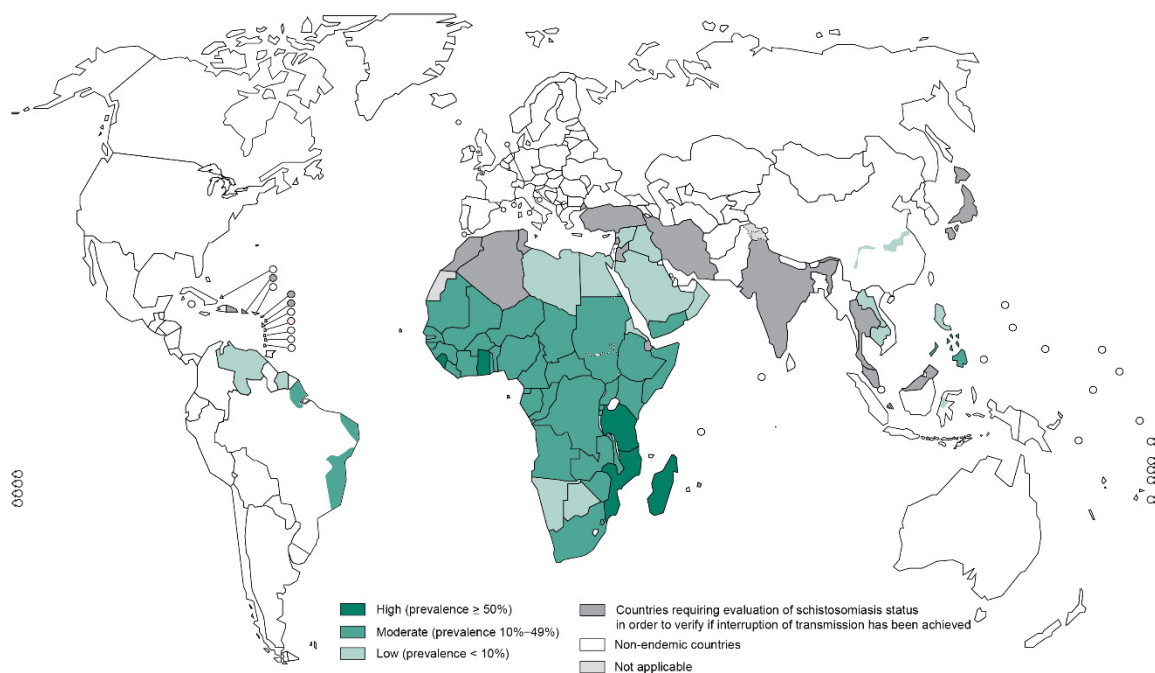


Abbildung 1: Geographische Verteilung von Schistosomiasis. (WHO, Stand 2012)^[9]

Bei der Krankheit Schistosomiasis handelt es sich um eine parasitäre Erkrankung, die durch Trematoden der Gattung *Schistosoma* hervorgerufen wird. Die Schistosomiasis wird auch nach ihrem Entdecker, Theodor Bilharz, Bilharziose genannt.^[10] Sie tritt hauptsächlich in der südlichen Hemisphäre auf, da die zur vollständigen Reifung der

Schistosomen benötigten Schneckenspezies (Zwischenwirt) nur in warmen Gebieten vorkommen. Seit wenigen Jahren treten die Parasiten auch auf Korsika auf, obwohl die Krankheit in Europa seit den 1960er als ausgerottet galt.^[11,12] Es gibt 23 bekannte verschiedene Spezies der Gattung *Schistosoma*,^[13] von denen fünf humanpathogen sind: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* und *S. mekongi*.^[14] Diese Spezies unterscheiden sich unter anderem im Vorkommen. *S. mansoni* ist am weitesten verbreitet; in Ländern wie Saudi-Arabien, Ägypten, Brasilien und Libyen ist sie endemisch, die Parasiten sind aber auch im Sudan und in Afrika südlich der Sahara vorzufinden.^[15] *S. haematobium* kommt in Afrika, im Nahen Osten und in Indien vor, *S. japonicum* wird nur in Asien vorgefunden und *S. intercalatum* in Zentral und West-Afrika. *S. mekongi* ist dagegen in Laos und Kambodscha endemisch.^[14,15] Dabei können *S. japonicum* und *S. mekongi* nicht nur Menschen, sondern auch unter anderem Hunde, Schweine, Rinder und Nagetiere befallen.^[16,17]

1.1. Der Lebenszyklus der Schistosomen

Schistosomen sind weiß-gräuliche Wurmparasiten, können 7-20 mm lang werden und befinden sich in den Blutgefäßen ihrer Wirte.^[16,17] Zudem besitzen sie einen dorsoventral abgeflachten Körperbau und zwei Saugnäpfe. Der sogenannte Bauchsaugnapf im vorderen ventralen Bereich des Wurms dient zur Anhaftung an die Gefäßwände des Wirts, sodass der Wurm nicht durch den Blutstrom fortgespült werden kann. Der zweite Saugnapf, der anterior am „Kopfende“ auftritt, dient daneben auch der Nahrungsaufnahme, die mit dem Bluteinstrom erfolgt. Schistosomen ernähren sich unter anderem von Erythrocyten.^[17] Zudem können sie durch Transporter an der äußersten Körperhülle, dem Tegument, Glucose, Lipide und Aminosäuren aufnehmen.^[4,18–21] Die Einzigartigkeit dieser Trematoden liegt darin, dass im Adultstadium zwischen männlichen und weiblichen Schistosomen unterschieden werden kann. Ein männlicher und ein weiblicher Wurm paaren sich, sobald sie im Endwirt das adulte Stadium erreicht haben. Dabei bildet der männliche Wurm eine Art Bauchfalte aus, auch gynäkophorer Kanal genannt, in der sich der weibliche Wurm befindet, der von der Morphologie her rundlicher ist. Eine Paarung kann lebenslang beibehalten werden, was viele Jahre bedeuten kann.^[7,16,17]

Abbildung 2 zeigt männliche und weibliche Schistosomen im gepaarten Zustand.



Abbildung 2: Schistosomenpaar (**A** und **B**). Die Pfeile in Panel **B** zeigen zu den beiden Saugnäpfen.

Der Lebenszyklus von *Schistosoma* ist in **Abbildung 3** dargestellt. Erst durch die Paarung der Schistosomen im Endwirt wird das Weibchen dazu befähigt, befruchtete Eier zu produzieren und freizusetzen. Diese Eier können u.a. proteolytische Enzyme ausscheiden, die Blutgefäßwände durchdringen können und in verschiedene Organe (Leber, Harnblase, Darm) gelangen.^[16,22] Je nach Spezies unterscheiden sich die abgelegten Eier in Art und Aussehen. Die Eier von *S. mansoni* und *S. haematobium* sind oval und besitzen einen Sporn, der im Falle von *S. mansoni* an der Seite liegt und im Falle von *S. haematobium* apikal vorliegt. *S. japonicum*-Eier sind dagegen rund und besitzen keinen Sporn.^[17] Ein Teil dieser Eier verlässt den Wirt über den Urin oder Darminhalt, abhängig von der Schistosomenspezies, und gelangt dadurch in die Umwelt. Durch den Kontakt mit Süßwasser sowie phototaktisch induziert werden Mirazidien (freischwimmende Wimpernlarven) freigesetzt. Diese können nur wenige Tage überdauern, um eine Süßwasserschnecke als Zwischenwirt zu infizieren.^[7,17,22] Je nach Spezies sind unterschiedliche Süßwasserschneckenarten bekannt. Während *S. mansoni* eine Süßwasserschnecke der Gattung *Biomphalaria* nutzt, befallen *S. haematobium* und *S. intercalatum* Schnecken der Gattung *Bulinus*. *S. japonicum* nutzt dagegen die der Gattung *Oncomelania* und *S. mekongi* nutzt *Neotricula*.^[4,7] Sobald die Mirazidien in den geeigneten Zwischenwirt eingedrungen sind, multiplizieren sie sich asexuell zu Mutter-Sporozysten, die sich wiederum zu Tochter-sporozysten vermehren.^[5,23] Die Tochttersporozysten wandern in die Verdauungsorgane des Zwischenwirts, wo sie sich anschließend zu Zerkarien weiterentwickeln. Diese besitzen einen charakteristischen gabelförmigen Schwanz und stellen das einzig für Menschen infektiöse Stadium des schistosomalen

Lebenszyklus dar. Die Entwicklung der Mirazidien zu Zerkarien im Zwischenwirt dauert zwischen vier bis sechs Wochen. Sobald die Zerkarien vollständig entwickelt sind, verlassen sie den Zwischenwirt.^[5,7,17,23] Von einer mit Mirazidien infizierten Schnecke können Zerkarien täglich freigesetzt werden.^[4]

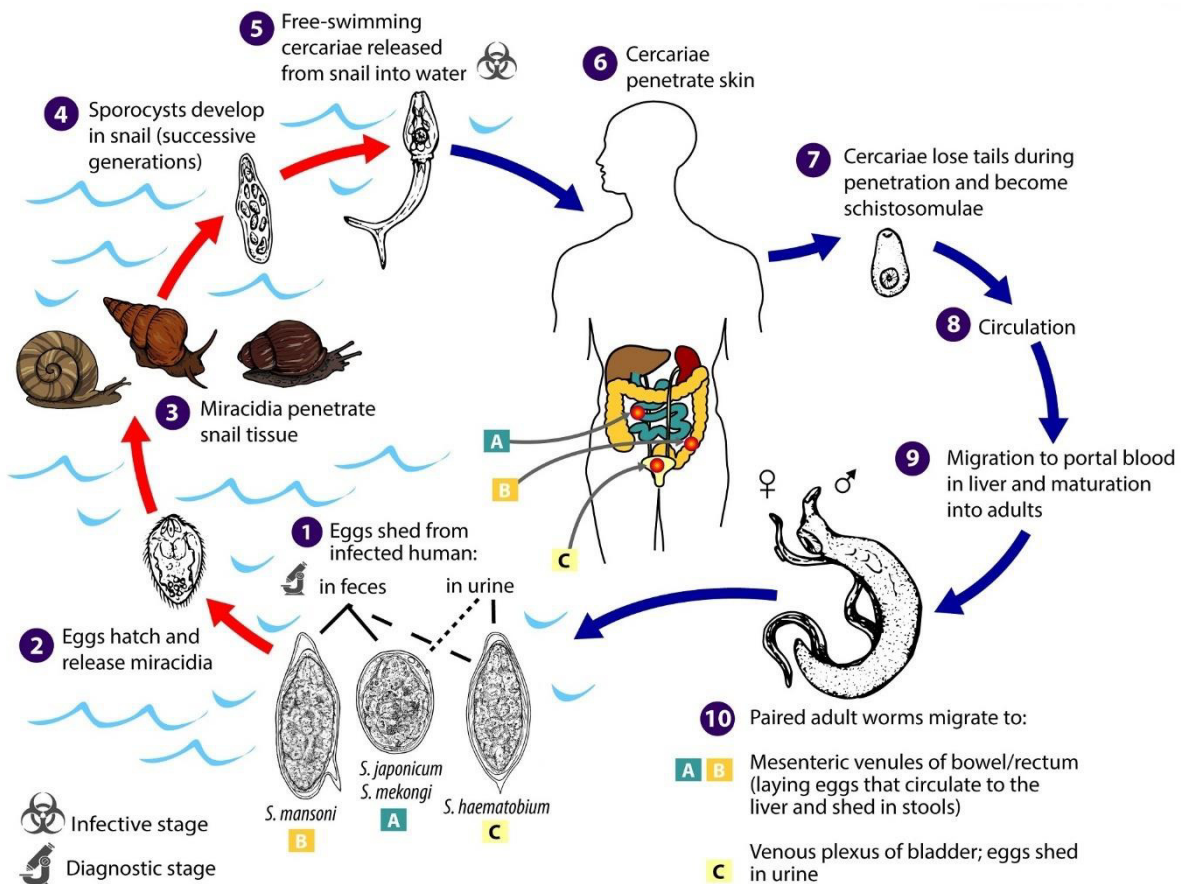


Abbildung 3: Lebenszyklus der Schistosomen.^[24]

Zerkarien besitzen eine limitierte Energiereserve, sodass sie innerhalb von 72 h einen geeigneten Endwirt finden müssen. Wurde dieser gefunden, penetriert die Zerkarie die Haut des Endwirts.^[13,17] Dieser Prozess läuft dabei in weniger als einer Minute ab, sodass eine Infektion auch nur bei kurzem Aufenthalt im Wasser stattfinden kann.^[4,25] Bei der Penetration der Zerkarie durch die Haut in die Blutgefäße des Endwirts verliert diese ihren charakteristischen Schwanz, welcher lediglich der Fortbewegung im Wasser dient.^[4,26,27] Dieses neue Stadium der Schistosomen wird Schistosomulum genannt. Schistosomula wandern innerhalb von nur wenigen Tagen in die Blutgefäße der Lunge und anschließend in die der Leber, wo sie ab dem 15.-20. Tag nach der Infektion vorzufinden sind.^[4,27] Hier reifen sie zum adulten Stadium heran und paaren sich (dritte bis vierte Woche nach Infektion). Nach der Paarung wandern sie, im Falle

von *S. mansoni*, *S. japonicum* und *S. intercalatum*, zu den Mesenterialvenen des Darms oder, im Falle von *S. haematobium*, zum Venenplexus der Harnblase. Liegt ein Weibchen nicht gepaart vor, ist es wesentlich kleiner und kann keine befruchteten Eier legen.^[22,28,29] Erst durch die Paarung werden die Reproduktionsorgane in einem Schistosomenweibchen fertig ausgebildet, sodass diese dann Eier produzieren können.^[4] Je nach Spezies kann ein gepaartes Schistosomenweibchen zwischen 300-3000 Eier am Tag legen.^[7,30]

Die Ausbreitung der Schistosomiasis könnte vermieden werden, indem man eine Kontamination des Wassers mit Urin oder Fäkalien infizierter Menschen oder Tiere verhindert. Hierzu ist es auf den Menschen bezogen notwendig, neben Aufklärungsprogrammen verbesserte sanitäre Bedingungen zu schaffen, vor allen in unterentwickelten endemischen Gebieten, und eine sichere Trinkwasserversorgung zu gewährleisten.^[4]

1.2. Krankheitsbild der Schistosomiasis

In endemischen Gebieten haben Menschen durch ihre täglichen Arbeiten, wie z.B. Waschen, Fischen oder landwirtschaftliche Tätigkeiten Kontakt mit Süßwasser, welches durch Zerkarien kontaminiert sein kann. Innerhalb der ersten 12 h nach einer Infektion können ein kribbelndes Gefühl und/oder ein Hautausschlag an der betroffenen Stelle entstehen. Diese Zerkariendermatitis wird auch als „*swimmer's itch*“ bezeichnet.^[4]

Vier bis sechs Wochen nach Infektion wird von einer akuten Schistosomiasis, welche auch Katayama Fieber genannt wird, gesprochen. Symptome wie Fieber, vergrößerte Leber und Milz, Erschöpfung, Muskelschmerzen oder trockener Husten können auftreten.^[4] Dies ist unter anderem auf das Heranwachsen der Schistosomula zum Wurm, das Wandern der Parasiten und deren Eiproduktion zurückzuführen.^[16,17] Sobald die Krankheit chronisch wird, verschwinden diese Symptome meist. Allerdings können bei schweren Krankheitsverläufen Myelopathien mit dauerhafter Schädigung des Nervensystems auftreten. Vor allem bei Schulkindern treten früh nach einer Infektion mit *S. mansoni* oder *S. haematobium* Blutarmut, Wahrnehmungsstörungen sowie Beeinträchtigungen in der Entwicklung auf. Bei einer Infektion mit *S. haematobium* gilt das Vorfinden von Blut im Urin als erstes offensichtliches

Symptom. Aufgrund der Größe der Schistosomen im Vergleich zu den Mesenterialvenen kann zudem eine Thrombose entstehen.^[31] Problematisch hierbei ist, dass die Symptome nicht spezifisch sind und daher eine Diagnose dieser Erkrankung oftmals nicht eindeutig ist.^[4]

Wie bereits beim Lebenszyklus der Schistosomen erklärt, verlässt nur ein Teil der produzierten Eier den Endwirt. Die restlichen Eier verbleiben im Wirt und werden als Hauptverursacher der chronischen Infektion angesehen.^[17] Sie lagern sich in den Geweben verschiedener Organe, vor allem Leber und Milz, so an, dass sie eingekapselt werden. Durch diesen Vorgang wird eine durch T-Zellen vermittelte Immunantwort ausgelöst.^[16,32] Zudem wird das Gewebe ständig von den aus den Eiern ausgeschiedenen proteolytischen Enzymen gereizt, wodurch das Gewebe reißt. Durch diese chronische Entzündung versucht der Körper, diese Bereiche wiederherzustellen, was zur Bildung von Granulomen führt.^[4,17,33] Dies kann in einer Leberfibrose münden. Schwerwiegende Folgen der chronischen Schistosomiasis beinhalten zudem Blasen- oder Leberkrebs und Nierenversagen.^[4] Bei einer Erkrankung mit *S. mansoni* oder *S. japonicum* wurde in sehr seltenen Fällen zudem beobachtet, dass Eier bis ins Gehirn und Rückenmark gelangen.^[34,35]

Je nach Ort der Eiablage und zugrundeliegender Spezies wird zwischen einer intestinalen, hepatischen und urogenitalen Schistosomiasis unterschieden. Während bei der intestinalen Schistosomiasis Eier hauptsächlich im Darm vorzufinden sind, befinden sich die Eier bei einer hepatischen Schistosomiasis innerhalb der Leber.^[14] Ersteres tritt hauptsächlich bei einer Infektion mit *S. mansoni* auf und ist aufgrund der entstandenen Granulome in den Schleimhäuten durch Symptome wie abdominalen Schmerzen, blutigem Durchfall und Appetitlosigkeit gekennzeichnet.^[14,36] Die hepatische Schistosomiasis ist bei 80 % der Erkrankten vorzufinden und führt zu Granulomen in der Leber.^[17,37] Diese kann durch die Infektion von *S. mansoni*, *S. japonicum* und *S. mekongi* ausgelöst werden.^[17] Eine schwerwiegende Form dieser Krankheit führt zur hepatolienalen Schistosomiasis, einer irreversiblen Fibrose der Leber.^[14,37] Die urogenitale Schistosomiasis ist hauptsächlich auf eine Infektion mit *S. haematobium* zurückzuführen. Hierbei sind Granulome überwiegend in der Blase und Harnröhre vorzufinden.^[17,36] Ein Symptom ist, vor allem bei Kindern, eine vermehrte schmerzhaft blutige Blasenentleerung (Dysurie, Pollakisurie und Hämaturie). Vermehrte Granulom-Bildung kann zu einer Verkalkung der Blase und Harnröhre führen, was bei schwerwiegenden Komplikationen Nieren- und Blasenkrebs

verursacht.^[16,17] Frauen können durch diese Erkrankung ebenfalls eine genitale Schistosomiasis entwickeln, in der die Granulome innerhalb der Geschlechtsorgane vorzufinden sind.^[36] Dies kann nicht nur zu einem erhöhten Risiko eines Schwangerschaftsabbruches führen, sondern auch eine HIV-Infektion begünstigen.^[16,38]

1.3. Behandlungsmethoden

1.3.1. Praziquantel

Zur Behandlung von Schistosomiasis ist Praziquantel (PZQ, **1**, **Abbildung 4**) das Mittel der Wahl. Ursprünglich wurde PZQ als potenzieller Tranquilizer von *Merck KGaA* entwickelt.^[39] In Zusammenarbeit mit der *Bayer AG* wurde in den 1970er Jahren das anthelminthische Potenzial dieser Substanz entdeckt.^[40,41] PZQ hat den Vorteil, dass es gegen alle Schistosomenspezies eine sehr gute Aktivität aufweist.^[42,43] Weitere Vorteile sind ein geringer Preis, eine orale Bioverfügbarkeit und eine kurze Therapiedauer. Daher stellt PZQ das am häufigsten verwendete Mittel gegen Schistosomiasis dar.^[4,39,44]

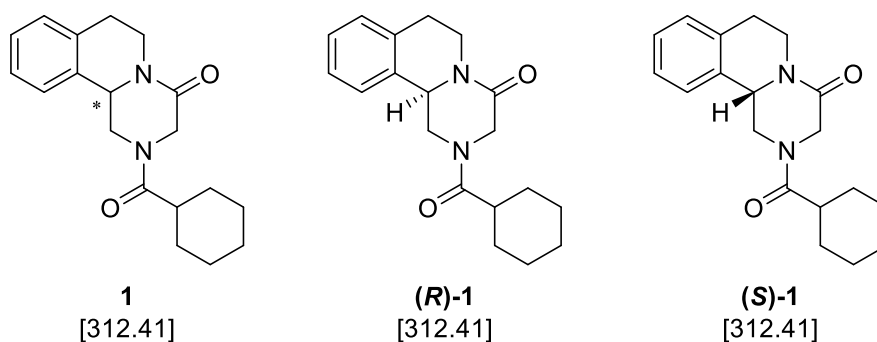


Abbildung 4: Strukturformel von Praziquantel. Links ist das racemische PZQ, in der Mitte das (R)-Enantiomer und rechts das (S)-Enantiomer gezeigt.

Für die verschiedenen Schistosomenspezies gelten unterschiedliche Heilungsraten bei Patienten. Während für *S. mansoni* eine Heilungsrate von 63-85 % beobachtet wird, konnte für *S. haematobium* eine höhere Heilungsrate von 75-85 % festgestellt werden. Bei der Behandlung von *S. japonicum* mit PZQ wird die höchste Heilungsrate von 80-90 % verzeichnet.^[45]

PZQ ist unter Normalbedingungen ein farbloser, geruchloser kristalliner Feststoff mit bitterem Geschmack und besitzt, wie in **Abbildung 4** zu sehen, ein chirales Zentrum.^[42,46] Von den beiden existierenden Enantiomeren besitzt jedoch nur das (*R*)-Enantiomer die antischistosomale Wirkung. Allerdings wird PZQ stets als Racemat verabreicht, was zur Folge hat, dass die doppelte der bei einem enantiomerenreinen Wirkstoff erforderlichen Menge verabreicht werden muss.^[42] Zur Behandlung von Schistosomiasis wird daher eine Dosis zwischen 40 mg/kg und 60 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Der Wirkstoff wird in Form einer Tablette verabreicht.^[47,48] Aufgrund des bitteren Geschmacks von PZQ existiert zudem ein Sirup, welcher vor allem Kindern verabreicht werden kann. Dieser ist jedoch weniger wirksam als die oral verabreichte Tablette.^[49] Der bittere Geschmack wird hauptsächlich durch das nicht antischistosomal aktive (*S*)-Enantiomer verursacht, weshalb eine enantiomerenreine Produktion diskutiert wird.^[50] Der Preis einer 600 mg Tablette liegt bei 0.08 \$, sodass die Behandlung eines Kindes 0.15 \$ und die eines Erwachsenen 0.30 \$ kostet.^[51,52] Der geringe Preis des racemischen Praziquantels verdeutlicht, weshalb eine enantioselektive Produktion des (*R*)-Enantiomers bis heute nicht verwirklicht worden ist.^[52]

Ein weiterer Vorteil von PZQ ist dessen schnelle Wirkung auf die Schistosomen.^[43] Zudem wird PZQ schnell in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 4-OH-PZQ (**2**, **Abbildung 5**), welcher jedoch nur eine vergleichbare oder verminderte Aktivität gegenüber den Schistosomen besitzt.^[53,54] Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Juckreiz, Appetitlosigkeit oder Durchfall, die jedoch mild verlaufen, wurden häufig beobachtet. Weitere Nebenwirkungen sind blutiger Durchfall und Nesselfieber, welches jedoch nur bei starken Infektionen auftritt.^[42] Für PZQ wurde keine mutagene und teratogene Eigenschaft entdeckt, sodass eine Verabreichung von PZQ an schwangere und stillende Frauen möglich ist.^[4,46,55]

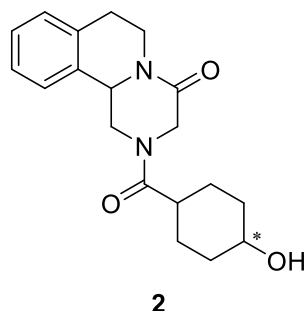
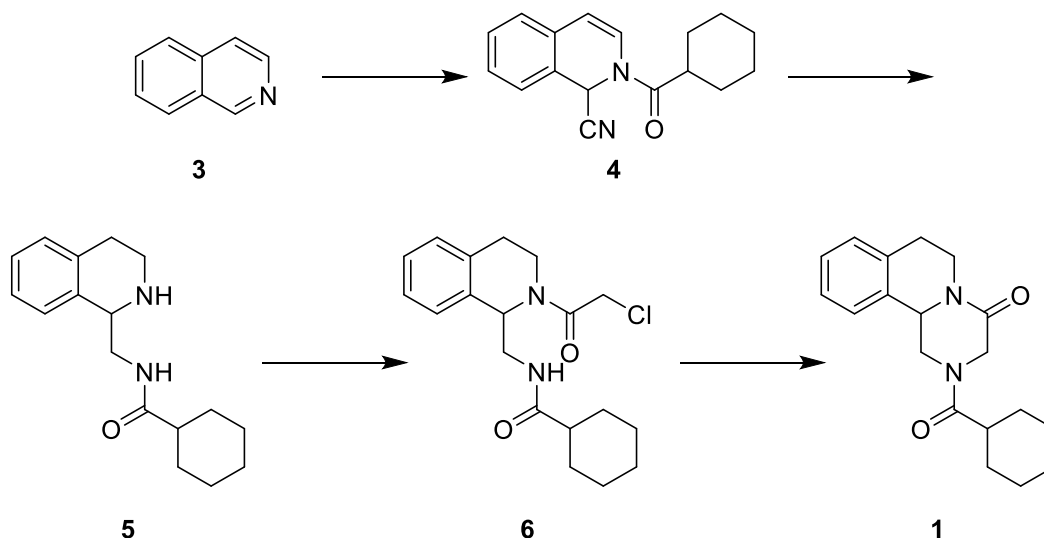


Abbildung 5: Struktur des Hauptmetaboliten von Praziquantel.

Die erstmals von *Merck KGaA* beschriebene Synthese von PZQ beinhaltet vier Stufen und ist in **Schema 1** gezeigt. Ausgehend von Isochinolin (**3**) wird eine REISSERT-Reaktion mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid und Kaliumcyanid durchgeführt. Eine anschließende katalytische Hydrierung mit intramolekularer Umlagerung führt zum Tetrahydroisochinolin-Derivat **5**. Dieses wird zunächst mit Chloracetylchlorid versetzt und anschließend unter stark basischen Bedingungen die Ringschließung durchgeführt, welches zum gewünschten Produkt **1** (PZQ) führt.^[41,56]



Schema 1: Ursprünglich entwickelte Synthese von Praziquantel.^[41,56]

Untersuchungen der essenziellen Gruppen des PZQs führten zur Erkenntnis, dass sowohl die 4-Oxogruppe als auch die 2-Acylgruppe wichtige Funktionalitäten für die antischistosomale Wirkung sind. Ein Austausch der 2-Acylgruppe durch eine Thioacylgruppe wird dabei toleriert. Eine Derivatisierung der Tetrahydroisochinolin-Gruppe, in der beispielsweise der aromatische Ring gänzlich weggelassen oder verlängert wurde, führte zu einem Verlust antischistosomaler Aktivität. Ebenso inaktiv waren Substanzen mit einer Modifikation an der Piperazinstruktur in Form einer Eliminierung oder Verkleinerung der Ringstruktur. Der Austausch der Cyclohexylgruppe durch einen aromatischen Ring führte zu einer vergleichbaren oder leicht verminderten antischistosomalen Aktivität.^[44]

Ein großer Nachteil von PZQ ist, dass es nicht gegen alle Schistosomen-Stadien im Endwirt wirksam ist. Direkt nach der Infektion besitzt PZQ zwar eine Wirkung gegen sehr frühe Stadien, jedoch sind Schistosomula und juvenile Schistosomen (eine bis zwei Wochen nach der Infektion) resistent gegenüber PZQ. Die adulten, gepaarten

Schistosomen (sechs bis zehn Wochen nach der Infektion) reagieren am Empfindlichsten auf PZQ.^[40,57] Bei Kontakt der Schistosomenpaare mit PZQ tritt eine sofortige Muskelkontraktion und Paralyse auf. Dies hat zur Folge, dass die Schistosomen nicht mehr mit Hilfe ihrer Saugnäpfe an den Wänden der Blutgefäße haften können. Durch diesen Vorgang werden die Würmer in die Leber gespült und anschließend ausgeschieden.^[45,58,59] Dieser Vorgang ist jedoch reversibel, sodass bei ungenügender Therapie die Schistosomen erneut in die Blutgefäße wandern und dort anhaften können.^[58,60] Ein weiterer Phänotyp bei der Behandlung der Würmer mit PZQ ist das Auftreten von Tegumentschäden.^[60] Durch elektronenmikroskopische Aufnahmen konnte jedoch festgestellt werden, dass diese Schäden vergleichsweise unbedeutend sind und die Behandlung der Würmer mit PZQ hauptsächlich zur Schädigung der Muskulatur führt.^[61] Vermutungen zufolge sind die beobachteten Phänotypen auf eine Störung der Ca^{2+} -Kanäle zurückzuführen. PZQ ist in der Lage, die Interaktionen der β und α_1 Untereinheiten eines Ca^{2+} -Kanals zu stören.^[62,63] Dies bewirkt eine Öffnung weiterer Kanäle und dadurch eine vermehrte Aufnahme von Ca^{2+} -Ionen, was durch radioisotopische Untersuchungen bestätigt werden konnte.^[64–66] Des Weiteren sind Ca^{2+} -abhängige Proteine, Paramyosin und Actin, im Tegument entdeckt worden, wobei letzterem eine wichtige Rolle bei der Reparatur des Teguments nach Schädigung zugeschrieben wird.^[67] Bei Zugabe von Calciumantagonisten, wie Nifedipin und Nicarpidin oder dem Actin-Polymerisations-Inhibitor Cytochalasin D, konnte eine verringerte Sensitivität der Schistosomen gegenüber PZQ beobachtet werden.^[68] Eine weitere Vermutung ist, dass die Würmer durch die Behandlung mit PZQ gegenüber der Immunantwort des Wirts sensibler werden. Dies liegt darin begründet, dass eine erhöhte Anzahl an Antigenen am Tegument der Schistosomen gefunden wurde. Dadurch wird ein Angriff des Wirts mit Hilfe von Antikörpern erleichtert.^[60,69] Um diese Vermutung zu bestärken, wurden Untersuchungen an Mäusen mit einer verminderten Anzahl an T-Zellen durchgeführt. Nach Infektion dieser Mäuse mit *S. mansoni* und Behandlung wurde festgestellt, dass PZQ eine geringere Effektivität aufwies. Sobald Antikörper zusammen mit PZQ in die Maus injiziert wurden, konnte die ursprüngliche Wirksamkeit von PZQ wiederhergestellt werden.^[70,71] MARCHANT *et al.*^[72] zeigten zudem durch Docking-Studien und anschließenden Radioliganden-Assays, dass PZQ auch GPCRs binden kann. So soll PZQ ein partieller Agonist des humanen 5-HT_{2B} Rezeptors sein. Ob auch schistosomale GPCRs Ziele von PZQ sind, ist noch ungeklärt. Eine Inhibition des humanen GPCRs soll zu einer

höheren Durchblutung führen, wodurch paralysierte Schistosomen effektiver in die Leber gespült und eliminiert werden.^[72]

Aufgrund der Jahrzehnte langen Verwendung von PZQ wird eine sich verbreitende Resistenz der Schistosomen gegenüber PZQ befürchtet.^[4] Bei Behandlungen von Infekten mit *S. mansoni* in Ägypten und Kenia wurde von Fällen verminderter Suszeptibilität gegenüber PZQ berichtet.^[46,73] Des Weiteren konnte im Nord-Senegal bei durch *S. mansoni* infizierten Patienten trotz erhöhter Dosis nur eine Heilungsrate von 18-36 % erzielt werden.^[74–76] Ein Grund für die geringe Heilungsrate kann die verfrühte Behandlung der Patienten sein, sodass sich die meisten juvenilen Würmer noch nicht vollends zu adulten Schistosomen entwickelt hatten.^[75] Nicht nur bei mit *S. mansoni* infizierten Patienten wurde eine verminderte Wirksamkeit des Wirkstoffs beobachtet, sondern auch bei *S. haematobium* Infektionen. Hier musste der Therapiezeitraum von einem Tag auf drei verlängert werden, um eine zufriedenstellende Heilung zu erzielen.^[77] Bei Untersuchungen im Labor konnte zudem eine Resistenz von *S. mansoni* und *S. japonicum* gegenüber PZQ induziert werden.^[78] Dies und die bereits beschriebenen Fälle, bei denen eine verminderte Sensibilität der Schistosomen beobachtet wurde, begründen die Befürchtung einer Resistenzentwicklung und bestärken die Dringlichkeit, neue antischistosomale Wirkstoffe zu entwickeln.^[4]

Unter anderem wurden im Hinblick auf eine Verbesserung der metabolischen Stabilität von PZQ Untersuchungen an der Cyclohexylstruktur durchgeführt. Hierzu wurde der Cyclohexylring gegen verschiedene Gruppen, wie beispielsweise Morpholin, Tetrahydropyran oder Adamantan, ausgetauscht. Durch diesen Austausch wurde die Bildung des Hauptmetaboliten von PZQ (**2, Abbildung 5**) verhindert. Es konnte jedoch kein Derivat mit vergleichbarer Aktivität wie PZQ dargestellt werden.^[79] Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine Substitution des Cyclohexylringes durch eine Furoxan-Gruppe eine zu Praziquantel vergleichbare Verbindung hervorbringt.^[80] Durch den Austausch des Cyclohexylringes durch Endoperoxide (cyclische Peroxide) konnten Derivate dargestellt werden, die sowohl eine antischistosomale Wirkung gegenüber den adulten als auch den juvenilen Stadien besitzen. Des Weiteren waren sie gegenüber Schistosomen der Gattungen *S. mansoni* und *S. japonicum* aktiv.^[81] Nicht nur in der synthetischen Chemie, sondern auch in der Computerchemie werden mögliche Praziquantel-Derivate erforscht. Durch Computerstudien wurden 28 neue Praziquantel-Derivate vorgestellt, bei denen ein potenzielles Target bereits vermutet

wird. Hierbei handelt es sich nicht um die Derivatisierung des Cyclohexyl-Ringes, sondern um die des Piperazin- oder Tetrahydroisochinolin-Rings.^[82]

1.3.2. Oxamniquin

Wenn eine Behandlung von Schistosomiasis mit PZQ fehlschlägt, empfiehlt die WHO, die Therapie mit Oxamniquin fortzusetzen.^[83] Dies kann jedoch nur im Falle einer Infektion mit *S. mansoni* durchgeführt werden, da Oxamniquin keine Wirkung auf andere Schistosomenspezies, wie *S. haematobium* oder *S. japonicum*, aufweist.^[45]

Oxamniquin (**11**, **Abbildung 6**) wurde ausgehend von Miracil A (**7**, **Abbildung 6**) durch mehrere Struktur-Wirkungs-Beziehungs-Studien erhalten. Miracil A wurde 1938 von der *Bayer AG* als antischistosomal Wirkstoff entwickelt. Der nachfolgende Ersatz des Sauerstoffs im Xanthenon-Grundgerüst lieferte das Schwefelanalogon Miracil D (**8**, **Abbildung 6**), welches auch Lucanthon genannt wird.^[84,85] Lucanthon verursacht Nebenwirkungen wie Übelkeit, Appetitlosigkeit und Störungen des zentralen Nervensystems. Aufgrund der teuren Herstellungskosten wurde der Wirkstoff nicht auf den Markt gebracht.^[85,86]

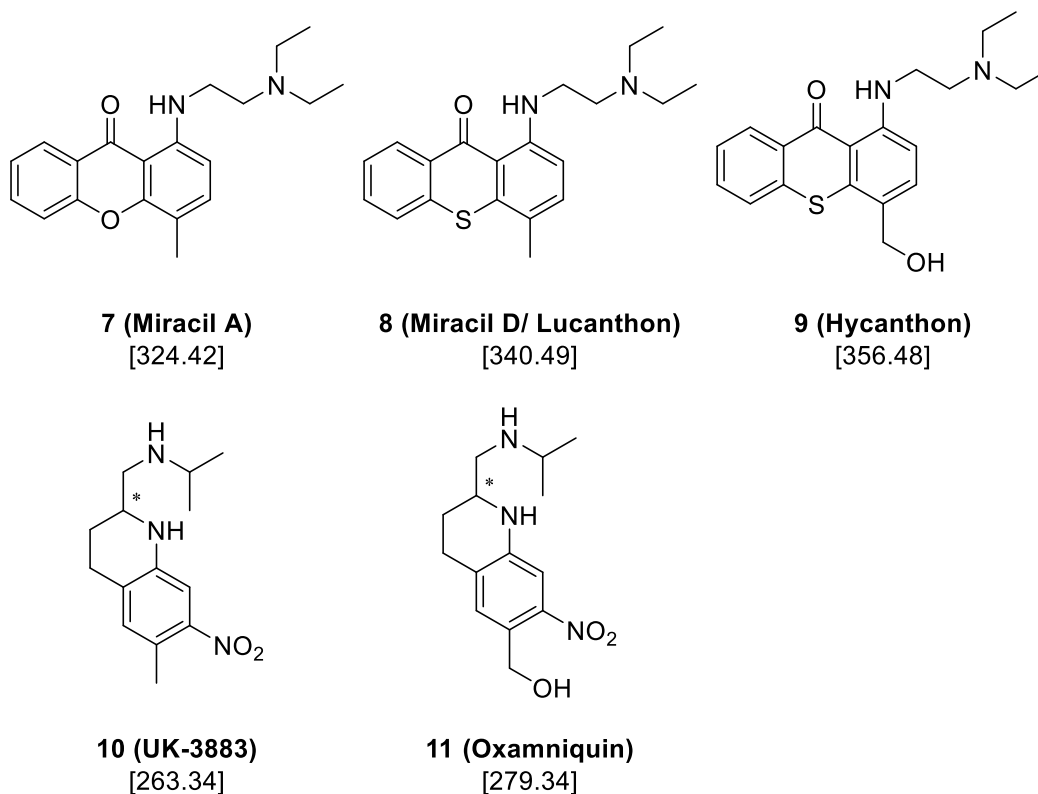


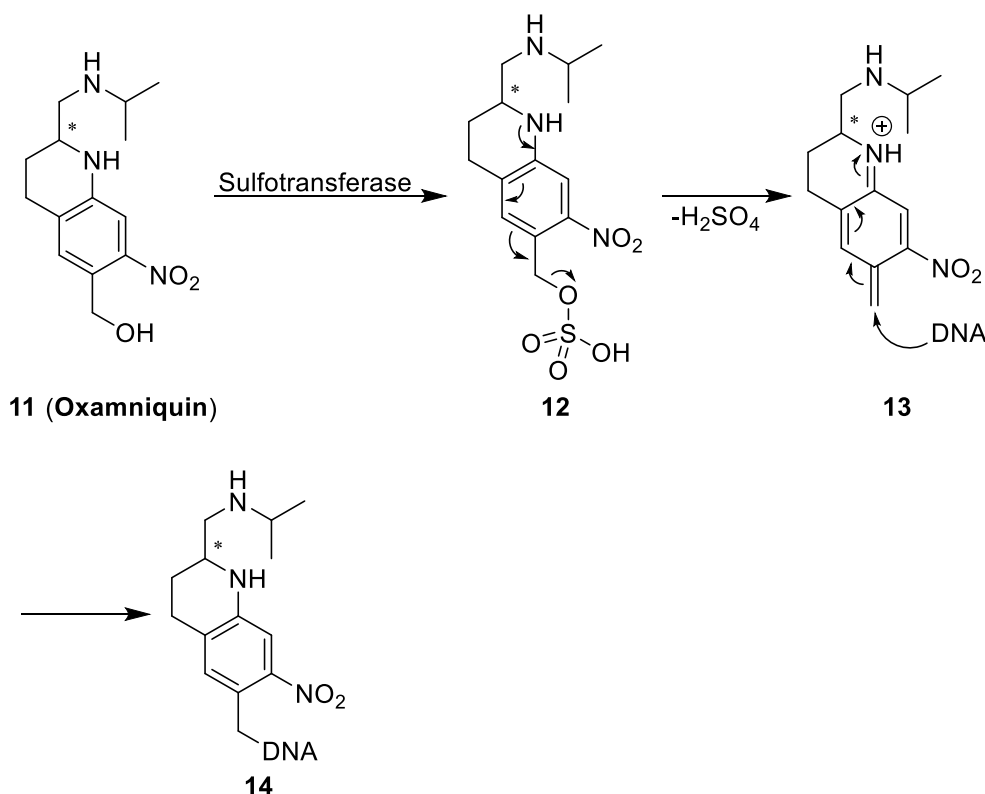
Abbildung 6: Strukturformeln der Verbindungen, die durch Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu Oxamniquin führten.

In vitro- und *in vivo*-Untersuchungen ergaben, dass Lucanthon nur nach peroraler Verabreichung eine antischistosomale Aktivität besitzt. Dies lässt vermuten, dass nicht Lucanthon selbst, sondern sein Metabolit Hycanthon (**9**, **Abbildung 6**) für die antischistosomale Aktivität verantwortlich ist. Diese Vermutung wurde durch die nachweisliche antischistosomale Aktivität *in vitro* und *in vivo* bei intraperitonealer und oraler Verabreichung bestätigt.^[87,88] Allerdings besitzt Hycanthon schwerwiegende teratogene und mutagene Nebenwirkungen, weshalb dieser Wirkstoff nicht auf den Markt gebracht wurde.^[89,90] Pfizer untersuchte weiterhin diese Substanzklasse und fand in der Folge das Derivat UK-3883 (**10**, **Abbildung 6**) und anschließend dessen Metabolit Oxamniquin.^[45,91]

Wie Praziquantel besitzt auch Oxamniquin ein chirales Zentrum, wird jedoch als racemisches Gemisch verkauft. Es liegen keine Befunde für die Wirksamkeit der unterschiedlichen Enantiomere des Oxamniquins vor.^[4] Heilungsraten von über 80 % konnten durch die Behandlung von *S. mansoni* mit Oxamniquin erreicht werden. Jedoch variiert die Dosis je nach Ort der Infektion, da unterschiedliche Stämme unterschiedlich sensitiv auf Oxamniquin reagieren. So wurde für Brasilien als geeignete Dosis 15 mg/kg, für Tansania 30 mg/kg und für Sudan und Südafrika eine Dosis von 60 mg/kg festgelegt.^[92] Oxamniquin kann als Feststoff in Form einer 250 mg Tablette verabreicht werden oder aber als Lösung in einer Konzentration von 50 mg/mL.^[83] Nach der Behandlung der Schistosomiasis mit Oxamniquin wurden milde und kurzlebige Nebeneffekte wie Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und sehr selten epileptische Anfälle beobachtet.^[45] Ein Vorteil von Oxamniquin ist, dass es gegen alle Endwirstadien von *S. mansoni* wirksam ist. Eine Oxamniquin- und Prednisolon-Behandlung der Patienten, die Symptome des Katayama-Fiebers aufwiesen, führte in den meisten Fällen zu einer raschen Genesung und keiner Ausscheidung von Eiern, sodass von einer Wirksamkeit des Oxamniquins auf adulte und juvenile Schistosomen ausgegangen wird.^[92] Ein Nachteil von Oxamniquin sind die teure Herstellungskosten, weshalb es keine direkte Konkurrenz zu Praziquantel darstellt.^[93,94]

Der Wirkmechanismus von Oxamniquin ist in **Schema 2** abgebildet und beruht auf der irreversiblen Inhibition der Nukleinsäuresynthese und verschiedenen Proteinen. Bei resistenten *S. mansoni* Stämmen ist die Inhibition reversibel.^[45] Der erste Schritt beinhaltet die Darstellung eines reaktiven Schwefelsäureesters (**12**) an der Hydroxyl-Gruppe des Oxamniquins durch das Enzym Sulfotransferase des Parasiten. Eine

anschließende Eliminierung der Sulfatgruppe führt zu einer reaktiven elektrophilen Zwischenstufe (**13**), welche beispielsweise die DNA oder Proteine alkylieren kann.^[7,45,95,96] Die Alkylierung führt zu Störungen von zellulären und metabolischen Funktionen und anschließend zum Tod der Schistosomen.^[7]



Schema 2: Wirkmechanismus von Oxamniquin.^[7,45,95]

Aufgrund struktureller Unterschiede der Sulfotransferasen verschiedener Schistosomenspezies kann Oxamniquin lediglich durch die Sulfotransferase von *S. mansoni* aktiviert werden.^[95,96] Bisher gibt es keinen klinischen Beleg für eine vollständige Resistenz gegenüber Oxamniquin. Jedoch wurde von Fällen in Brasilien berichtet, bei denen eine Therapie mit Oxamniquin erfolglos blieb. Dabei handelte es sich um Patienten, die in Brasilien die übliche Dosis von 15-20 mg/kg verabreicht bekommen hatten. In anderen Regionen der Welt werden allerdings wesentlich höhere Dosen verwendet, sodass nicht gänzlich auszuschließen ist, dass der ausgebliebene Therapieerfolg in diesen Fällen nicht auf Resistenz sondern auf eine Unterdosierung des Medikaments zurückzuführen war.^[92] Jedoch konnte eine Resistenz von *S. mansoni* gegenüber Oxamniquin unter Laborbedingungen induziert werden.^[97] Dabei wurde festgestellt, dass die Fähigkeit einer Sulfonierung durch die

Sulfotransferase verloren geht, wodurch Oxamniquin nicht zu seiner reaktiven, elektrophilen Zwischenstufe aktiviert werden kann.^[46,98]

1.4. Früher verwendete Medikamente

1.4.1. Antimon-Verbindungen

Schistosomiasis wurde in den 1920ern zunächst durch Antimonverbindungen (**Abbildung 7**) therapiert. Die Therapiedauer betrug dabei vier bis sechs Wochen, wobei dem Patienten insgesamt 15-30 g der Antimonverbindungen bis zum Ende der Behandlung injiziert wurden.^[99] Antimontartrat (**15**, **Abbildung 7**) besitzt eine antischistosome Wirkung gegen *S. mansoni* und *S. haematobium*.^[100] Aufgrund der Anhäufung von Antimon im Gewebe unterschiedlicher Organe führte dies zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie kardiovaskulären, hepatischen und gastrointestinalen Störungen. Daher wurde mit der Zeit von einer Behandlung der Patienten mit Antimontartrat abgesehen.^[4]

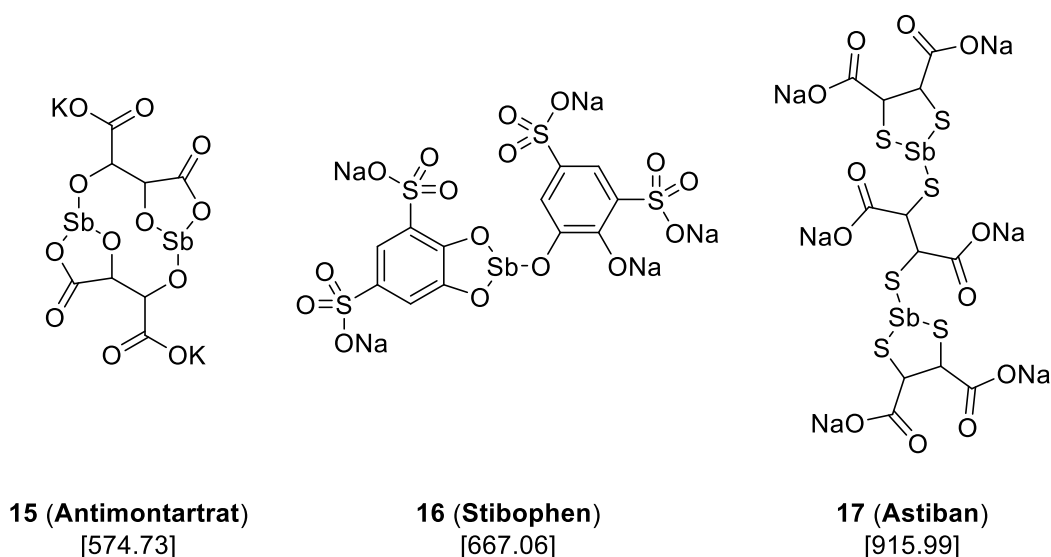


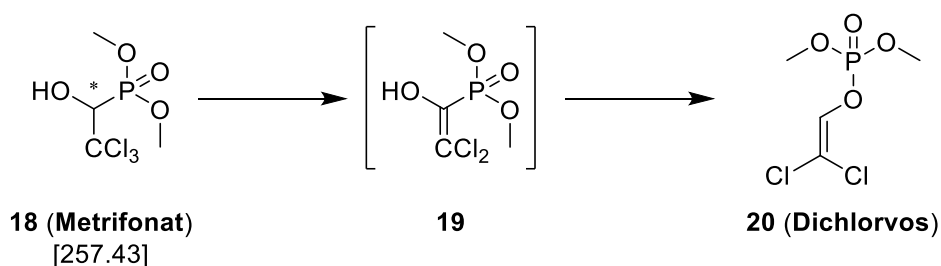
Abbildung 7: Strukturformeln von Antimontartrat (**15**), Stibophen (**16**) und Astiban (**17**).

Durch weitere Forschung in der Antimonchemie wurden Stibophen (**16**, **Abbildung 7**) und Astiban (**17**, **Abbildung 7**) entwickelt, die jedoch ebenfalls schwerwiegende Nebenwirkungen besaßen. Daher wurden auch diese Verbindungen nicht verwendet.^[4,101,102] Der Wirkmechanismus dieser Verbindungen beruht auf der Inhibition der Phosphofruktokinase der Parasiten, wodurch deren Energie- und

Eiproduktion gehemmt wird.^[103–105] Letztendlich können sich die Parasiten über ihre Saugnäpfe nicht mehr an den Gefäßwänden ansaugen, sodass diese in die Leber gespült und anschließend ausgeschieden werden.^[106]

1.4.2. Metrifonat

Eine gegen *S. haematobium* und *S. japonicum* wirksame Substanz, die Anfang der 1960er verwendet wurde, stellt die Organophosphorverbindung Metrifonat (**18**, **Schema 3**) dar.^[107,108] Es wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet und Heilungsraten von 30-59 % konnten durch die Behandlung mit diesem Wirkstoff erzielt werden.^[109–111] Für die Behandlung mussten drei Dosen von 7.5-10 mg/kg innerhalb von 14 Tagen oral eingenommen werden.^[109,112]



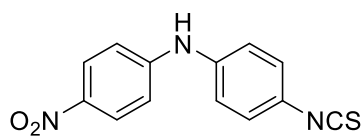
Schema 3: Strukturformel von Metrifonat und dessen Umwandlung zum aktiven Metaboliten Dichlorvos **20**.

Metrifonat (**18**) ist ein Prodrug und muss erst in seinen aktiven Metaboliten Dichlorvos (**20**) umgewandelt werden (**Schema 3**).^[107,112] Dieses ist in der Lage, das im Tegument des Parasiten befindliche Enzym Acetylcholinesterase reversibel zu hemmen, was erhöhte Acetylcholin-Werte bewirkt. Eine Folge der vermehrten Ansammlung des Acetylcholins ist die Paralyse der Schistosomen, wobei diese in die umliegenden Organe gespült werden und sterben.^[107,113,114] Aufgrund der aufkommenden Resistenz der Parasiten gegenüber Metrifonat und der Entdeckung von PZQ wurde Metrifonat als antischistosomal Wirkstoff nicht weiter verwendet.^[4,115]

1.4.3. Amoscanat

1976 wurde von der Firma *Ciba Geigy AG* Amoscanat (**21**, **Abbildung 8**) hergestellt. Dieser Wirkstoff erzielte eine zufriedenstellende Wirkung gegen *S. mansoni*,

S. haematobium und *S. japonicum* bei einer einmaligen oralen Verabreichung.^[116,117] Bei einer Dosis von 7 mg/kg an drei aufeinanderfolgenden Tagen konnte eine Heilungsrate von über 90 % erzielt werden. Es wird angenommen, dass die Wirkung von Amoscanat (**21**) auf der Reaktion der Isothiocyanat-Gruppe mit den Aminofunktionen der Plasmaproteine der Parasiten beruht.^[45] Aufgrund seiner Hepatotoxizität wurde der Wirkstoff allerdings nie zugelassen.^[118]



21 (Amoscanat)
[271.29]

Abbildung 8: Strukturformel von Amoscanat (**21**).

1.5. Weitere Therapieansätze

1.5.1. Histon-Deacetylase Inhibitoren

Histon-Deacetylasen sind essenziell für die Transkription der DNA, Regulation der Chromatinstruktur und der Genexpression. Durch eine Acetylierung der Lysinreste des Histons und der damit einhergehenden Eliminierung der positiven Ladungen wird die Bindung zur DNA unterbrochen, wodurch diese sich entfalten und transkribiert werden kann. Eine Deacetylierung der Lysinreste führt zur erneuten Umwicklung der DNA um die Histone. Diese Vorgänge werden durch die Histon-Acetyl-Transferasen (HATs) und Histon-Deacetylasen (HDACs) reguliert. Inhibitoren der Histon-Deacetylase wurden ursprünglich für die Krebstherapie entwickelt.^[119–122] Durch eine Genomuntersuchung der Schistosomen wurden sechs Zn^{2+} -abhängige HDACs entdeckt.^[123,124] Drei davon (SmHDAC 1, 3, 8) konnten in allen Stadien eines *S. mansoni* Parasiten gefunden werden. SmHDAC 8 kommt dabei am Häufigsten vor, weshalb vermutet wird, dass dieses eine vitale Funktion besitzt.^[124] Die Verwendung bereits bekannter Inhibitoren hat mehrere Vorteile: Neben geringeren Kosten und Risiken ist die Markteinführung aufgrund bereits vorhandener präklinischer Daten in der Regel schneller. Humane HDAC-Inhibitoren (Trichostatin A (**22**) und Valproinsäure (**23**), **Abbildung 9**) wurden daher gegen die schistosomale HDAC getestet.^[125] Trichostatin A wurde ursprünglich aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert und besitzt eine antimykotische Aktivität.^[126] 67-98 % der Mirazidien, die mit 200 μM Trichostatin

A behandelt wurden, wandelten sich nicht in Sporozysten um.^[127] Bei Behandlung von Schistosomula und adulten Schistosomen mit diesem Wirkstoff in einer Konzentration von 2 μM konnten ebenfalls toxische Effekte beobachtet werden.^[128]

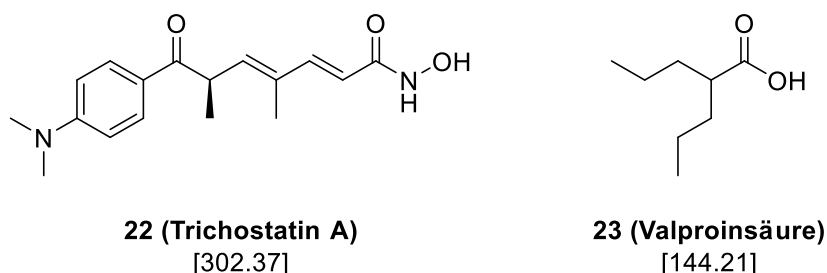
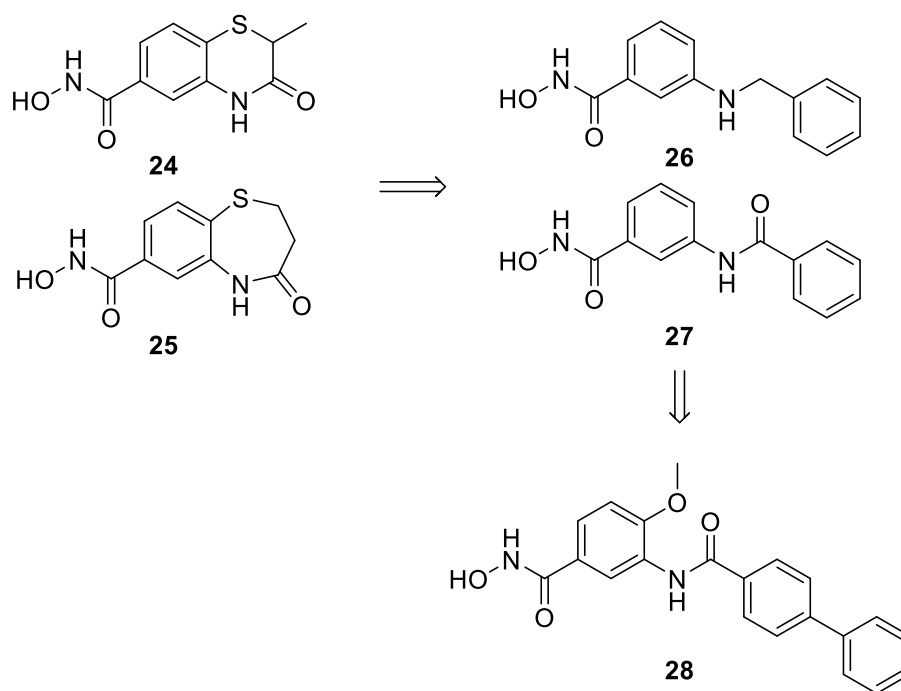


Abbildung 9: Strukturen von Trichostatin A **22** und Valproinsäure **23**.

Valproinsäure wird häufig gegen Epilepsie verabreicht und besitzt im Vergleich zu Trichostatin A eine geringere antischistosomale Aktivität. Um eine zu Trichostatin A vergleichbare Aktivität gegenüber Miracidien zu erhalten, sind höhere Konzentrationen notwendig (50 mM).^[127,129] Docking-Studien eines SmHDAC8-Modells mit bereits bekannten Inhibitoren der humanen HDAC8 und anschließende *in vitro*-Tests führten zu den Verbindungen **24** und **25** (**Schema 4**). Hierbei wurden zwei wichtige Funktionalitäten des Moleküls erkannt: Zum einen kann die Hydroxamsäuregruppe einen Komplex mit den Zn^{2+} -Ionen eingehen, zum anderen geht der Amid-Sauerstoff des Moleküls mit dem His292 eine Wasserstoffbrücke ein.^[130] Ausgehend von diesen beiden Strukturen wurden weitere Struktur-Wirkungs-Beziehungen erarbeitet, welche schließlich zur Verbindung **28** (**Schema 4**) führten. Diese besitzt einen verbesserten IC_{50} -Wert, einen letalen Effekt auf Schistosomula bei 10 μM nach zwei Tagen und toxische Effekte auf *S. mansoni*-Pärchen bei 20 μM nach fünf Tagen.^[131]



Schema 4: Entwicklung der Inhibitoren des HDACs ausgehend von Docking-Studien.^[130,131]

1.5.2. Kinaseinhibitoren

Proteinkinasen (PTK) sind in der Lage, vitale Funktionen wie die Zellproliferation, Differentiation und Apoptose zu regulieren.^[132] Bei der Genomuntersuchung von *S. mansoni* konnten ca. 250 PTK identifiziert werden, wobei keine dieser ausschließlich in den Schistosomen vorkommt.^[133,134] Es wird angenommen, dass Tyrosinkinasen (TK) eine wichtige Rolle in der Reproduktion und Entwicklung der Schistosomen spielen, sodass bereits bekannte humane PTK-Inhibitoren gegen die Parasiten getestet wurden.^[22,135] Herbimycin A (**29**, **Abbildung 10**) wurde aus einer Züchtung von *Streptomyces hygroscopicus* isoliert und besitzt herbizide Eigenschaften.^[136] Da Herbimycin A auch das in Schistosomen gefundene SRC-Kinase-Ortholog SmTK3 hemmt^[137,138], wurde dessen Wirkung auf Schistosomen untersucht. *In vitro*-Behandlung adulter Wurmpaare bei Konzentrationen von 0.9-9.0 μM bewirkten die Hemmung der Eiproduktion.^[139] Piceatannol (**30**, **Abbildung 10**) ist ein bekannter Inhibitor von Syk-TK.^[140,141] Eine Konzentration von 70 μM reichte aus, um Störungen der Oogenese, einschließlich reduzierter Eiproduktion, und Spermatogenese bei Wurmpaaren hervorzurufen.^[142]

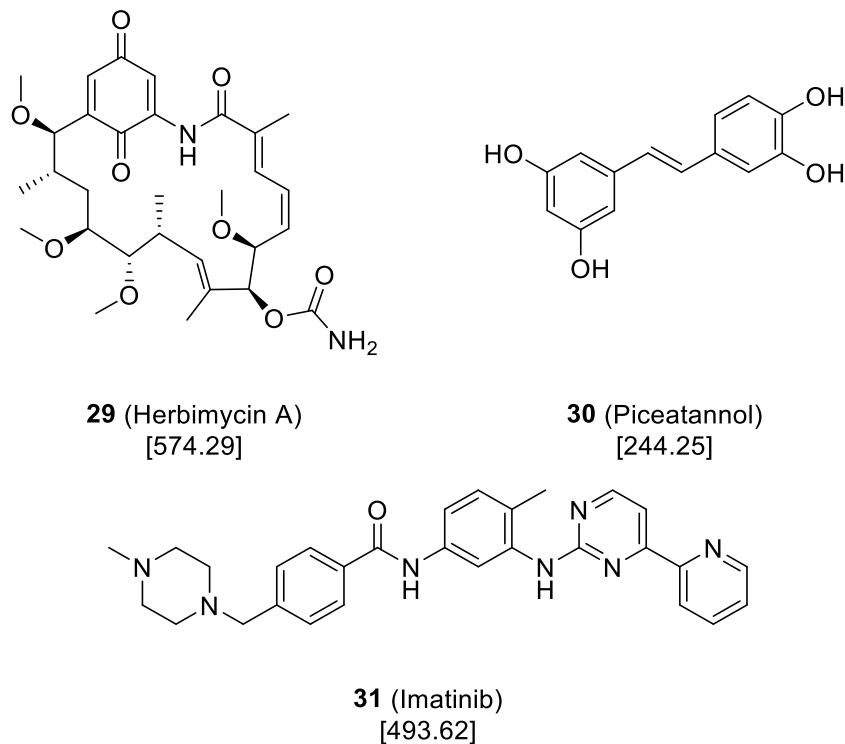


Abbildung 10: Strukturformeln von Herbimycin A (**29**), Piceatannol (**30**) und Imatinib (**31**).

Ein weiterer Kinaseinhibitor ist Imatinib (**31**, **Abbildung 10**, Gleevec/Glivec). Dieser Wirkstoff inhibiert die cAbl-Kinase des Menschen und wird bei chronischer myeloischer Leukämie eingesetzt.^[143–145] Eine Behandlung adulter Schistosomen *in vitro* führte zu morphologischen und zellulären Veränderungen in den Gonaden, einer erhöhten Entpaarungsrate, der Degradation der Gastrodermis und schließlich zum Tod der Würmer.^[146] Auch auf Schistosomula wirkte Imatinib letal.^[147] Es wird vermutet, dass Imatinib die schistosomalen Abl-TK SmAbl1, SmAbl2 und die Scr/Abl-Hybridkinase SmTK6 hemmt. Diese Vermutung wurde durch eine Docking-Studie, in der die Docking-Pose von Imatinib in SmAbl2 sehr der Pose von Imatinib im Komplex mit humanem Abl1/2 ähnelt, gestützt.^[148,149] *In vivo*-Experimente im Nagermodell zeigten jedoch keine antischistosomale Aktivität bei einer Konzentration von bis zu 100 mg/kg.^[147]

1.5.3. Artemisinine

Artemisinine wurden ursprünglich aus den wässrigen Extrakten des einjährigen Beifuß *Artemisia annua* gewonnen und hauptsächlich gegen Malaria verwendet.^[150,151] Eine antischistosomale Wirkung dieser Substanzklasse wurde erstmals 1980 entdeckt.^[152]

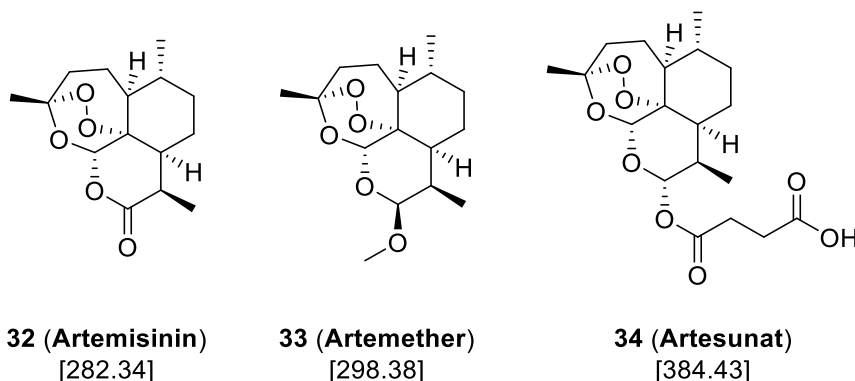


Abbildung 11: Strukturformeln von Artemisinin (**32**), Artemether (**33**) und Artesunat (**34**).

Artemether (**33**, **Abbildung 11**) und Artesunat (**34**, **Abbildung 11**) besitzen hauptsächlich eine antischistosomale Wirkung auf frühe Stadien der Schistosomen. Hohe Konzentrationen werden benötigt, um toxische Effekte auf *S. mansoni* und *S. japonicum* zu erzielen.^[7,153] In einer *in vivo* Studie wurden Mäuse, die mit *S. japonicum* oder *S. mansoni* infiziert waren, für zwei bis sechs Tage täglich einer Dosis von 100-200 mg/kg Artemether (**33**) ausgesetzt. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Wurmzahl.^[153,154] Dabei wurde beobachtet, dass Artemether besser gegen die juvenilen Schistosomen als gegen die adulten Parasiten wirkt.^[154] Um *S. haematobium* erfolgreich zu behandeln, war eine Dosis von 300 mg/kg notwendig.^[155] Artemisinine stellen aus zwei Gründen jedoch keinen Ersatz für PZQ dar. Zum einen ist die Behandlungsdauer im Vergleich zu PZQ deutlich länger, und zum anderen gilt die Behandlung der Schistosomiasis mit den derzeit wirksamsten Malariamedikamenten, zu denen Artemisinine zählen, aufgrund des Risikos einer Resistenzentwicklung als problematisch.^[156–158]

1.6. Ebselen

Selen ist ein wichtiges Spurenelement, welches der Mensch in geringen Mengen zur Erhaltung seiner Gesundheit benötigt.^[159,160] Das Interesse an Selen-haltigen Molekülen ist in den letzten Jahren aufgrund ihrer unterschiedlichen Anwendungsgebiete in der medizinischen Chemie drastisch gestiegen. So konnten Selen-haltige Verbindungen bereits zur Prävention und/oder Behandlung von Krankheiten wie Krebs, HIV/AIDS, Alzheimer, Gelenkrheumatismus oder aber auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden.^[160]

Aufgrund seiner anti-oxidativen Eigenschaften verstärkt Selen die zelluläre Verteidigung gegenüber oxidativem Stress. In hohen Dosen wirkt es dagegen pro-oxidativ und damit zytotoxisch, weshalb es als mögliches Mittel in der Krebsforschung erkannt wurde. Selenverbindungen zeichnen sich in dieser Hinsicht durch eine hohe Wirksamkeit und Selektivität aus.^[161] Zunächst wurden hauptsächlich anorganische Selenverbindungen wie Na_2SeO_3 untersucht. Diese Se(IV)-Spezies besitzt eine signifikante Aktivität gegen bösartige Tumore in beispielsweise der Lunge^[162,163], Prostata^[164], Ovar^[165] und Darm.^[166] Aufgrund der höheren Toxizität von anorganischen Selenverbindungen im Vergleich zu organischen Selenverbindungen rückten letztere in den vergangenen Jahren vermehrt in den Fokus.^[160,161] Ebselen (**35**, **Abbildung 12**) wurde erstmals 1924 vorgestellt, es wirkt entzündungshemmend und anti-oxidativ und ist die erste und meist erforschte heterozyklische, Selen-haltige Verbindung.^[161,167] Zudem wurde eine Hemmung des Zellwachstums von Brust- und Darmkrebszellen beobachtet.^[168,169] Dabei zeigte sich das Selenatom als ein für die Aktivität essenzieller Bestandteil, da Ebsulfur (**36**, **Abbildung 12**), das Schwefelanalogon von Ebselen, keine Aktivität zeigte.^[161]

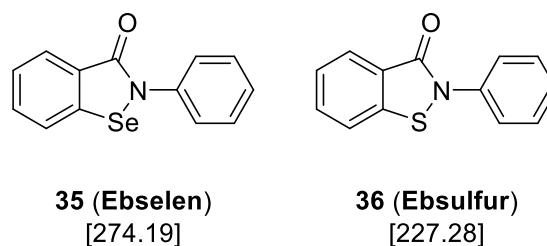


Abbildung 12: Strukturformeln von Ebselen (**35**) und Ebsulfur (**36**).

Bei vielen chronischen und nicht chronischen Gehirnerkrankungen spielt der oxidative Stress eine entscheidende Rolle. NADPH-Oxidasen produzieren freie Radikale, welche oxidativen Stress verursachen und aufgrund des Absterbens von Zellen zu neurologischen Beschwerden führen können. Eine Überregulation der NADPH-Oxidasen kann zur Degeneration des Zentralnervensystems, zu kardiovaskulären Störungen und Neurotoxizität führen, welche in Krankheiten wie beispielsweise Alzheimer, Parkinson und Multipler Sklerose münden. Aus diesem Grund wird intensive Forschung auf dem Gebiet der NADPH-Oxidaseinhibitoren betrieben.^[170] Ebselen (**35**) inhibiert unter anderem dieses Enzym.^[170,171] Es zeigte sich, dass sich Ebselen zur Prävention von neurologischen Schäden bei Schlaganfällen^[172,173] und Rückenmarksverletzungen^[174,175] eignet.

Auch wurde bereits die Anwendung Selen-haltiger Verbindungen bei tropischen Krankheiten, wie Leishmaniose, Malaria und der Afrikanischen Schlafkrankheit untersucht. Selen spielt während einer Infektion mit den Parasiten eine wichtige Rolle in den antioxidativen Abwehrmechanismen.^[160] Geringe Selen-Werte im Menschen konnten mit einem höheren Infektionsrisiko in Verbindung gebracht werden, sodass zusätzliches Selen als Präventionstherapie empfohlen wurde.^[176] 2017 wurden für Malaria 219 Millionen Infektionen und über 400 000 Todesfälle verzeichnet. Daher gilt Malaria als die am häufigsten vorkommende Tropenkrankheit.^[156] Durch Untersuchungen am Parasiten wurde erkannt, dass die Glykolyse zur Generation von ATP dient. Die Glykolyse wird zunächst durch Hexokinasen katalysiert, welche sich demnach als geeignetes Target für neuartige Wirkstoffe anbieten.^[177,178] Untersuchungen von Ebselen an *Plasmodium falciparum* ergaben eine hohe Affinität zu Hexokinasen ($IC_{50} = 0.01 \mu M$) und *in vitro* eine toxische Wirkung auf die Parasiten ($EC_{50} = 6.8 \mu M$). Als Grund wird eine Reaktion von Ebselen mit Cysteinen des Enzyms vermutet.^[177] Für den Parasiten *Trypanosoma brucei* sind Hexokinasen zur Herstellung von ATP ebenfalls essenziell. Ebselen zeigte eine sehr gute Inhibition der *T. brucei* Hexokinase 1 mit einem IC_{50} -Wert von $0.05 \mu M$.^[179] Ebenso konnte eine gute Aktivität des Ebselens gegenüber *Naegleria fowleri* und *Leishmania amazonensis* gefunden werden.^[180,181]

Bei der Behandlung vieler Krankheiten zeigt Ebselen eine gute bis sehr gute Wirksamkeit. Trotz zahlreicher Studien zur Aktivität von Ebselen gegenüber verschiedenen tropischen und nicht-tropischen Krankheiten konnten keine Daten zu Experimenten von Ebselen und dessen Derivaten gegenüber Schistosomiasis gefunden werden. Daher stellt sich zu Beginn der Arbeit auch die Frage, ob Ebselen eine Wirkung gegenüber diesem Parasiten besitzt. Erste Untersuchungen zur Beantwortung dieser Frage wurden im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt.

2. Vorarbeiten

Die Betrachtung der aktuellen Lage zur Behandlung der Schistosomiasis zeigt, dass seit den 1970er Jahren hauptsächlich PZQ (**2**) zur Therapie verwendet wird. Durch jahrelange Massenanwendung dieses einen Medikamentes wird eine Resistenzentwicklung befürchtet. Die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen diese Krankheit ist daher essenziell. Ein Weg dahin ist, die Biologie dieser Parasiten genauer zu untersuchen, um mögliche Targets für neuartige Wirkstoffe zu finden.

Ein wichtiger Mechanismus für Parasiten ist die Fähigkeit, eine antioxidative Abwehr gegenüber der Immunantwort des Wirtes leisten zu können. Es wird vermutet, dass hierzu die Aldosereduktase (AR) wichtig ist. Die Parasiten sind reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) des Wirtsimmunsystems ausgesetzt und müssen diese abwehren können, um überleben zu können.^[182,183] Einigen Proteinen, wie Thioredoxin (Trx), Thioredoxin-Glutathion-Reduktase (TGR) und Peroxiredoxin (Prx), konnte bereits eine Rolle bei der Abwehr von ROS zugeschrieben werden.^[184–187] Die genaue Rolle der AR ist jedoch bisher nicht bekannt^[183], obwohl diesem Enzym wichtige Funktionen beispielsweise bei der Detoxifizierung von Aldehyden, der Energieversorgung, der Zellproliferation und der Apoptose zugeschrieben worden sind.^[188–191] Bei Untersuchungen des Genoms von *S. mansoni* wurde ein Ortholog der humanen AR gefunden (Smp_053220).^[133,192] Zu diesem Zeitpunkt lag jedoch keine exprimierbare schistosomale AR vor, sodass Inhibitoren der humanen AR aus früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe SCHLITZER gegen adulte *S. mansoni*-Pärchen *in vitro* in der Arbeitsgruppe GREVELDING untersucht wurden.^[193–195]

Alle getesteten Verbindungen (**Abbildung 13**) besaßen alle eine Biarylalkylcarbonsäure-Grundstruktur. Dabei beschränkten sich die Derivate zunächst auf eine Alkyl-Kettenlänge von vier Gliedern und alle bis auf eine Ausnahme trugen elektronenziehende Reste am Phenylring. Durch die *in vitro*-Testung stellte sich jedoch heraus, dass lediglich die am Phenylring unsubstituierte Verbindung **38** einen antischistosomalen Effekt besaß und elektronenziehende Substituenten zu einem Verlust dieser Aktivität führten.^[193]

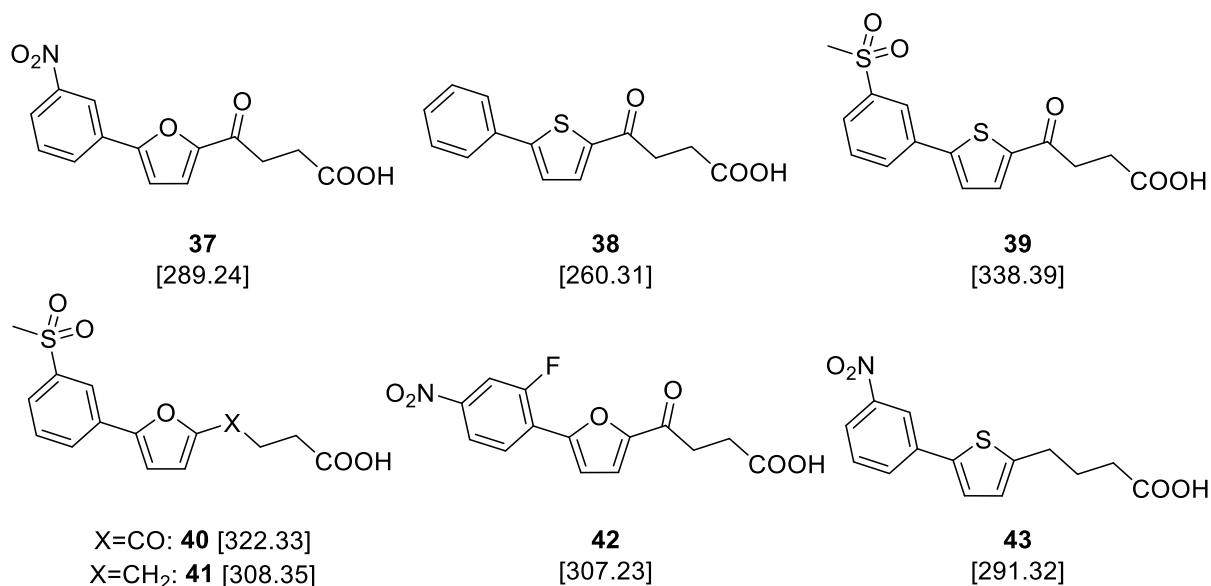


Abbildung 13: Strukturformeln der initial getesteten Verbindungen mit Biarylalkylcarbonsäure-Grundstruktur.^[193]

Bei der *in vitro*-Testung wurden Schistosomenpärchen alle 24 h für drei aufeinanderfolgende Tage auf Phänotypen, wie beispielsweise Paarungsstabilität, Motilität und Eiproduktion mikroskopisch untersucht. Bei einer Behandlung der Schistosomen mit **38** in einer Substanzkonzentration von 100 μM konnte eine nahezu vollständige Reduktion der Eiproduktion und eine Entpaarungsrate von 50 % beobachtet werden. Daher wurden weitere auf dieser Struktur basierende Derivate dargestellt, um detaillierte Struktur-Wirkungs-Beziehungen etablieren zu können. Zunächst wurden unterschiedliche elektronenschiebende und aromatische Substituenten am Phenylring eingeführt, wobei sich die Verbindung mit einer 3-Hydroxy-Gruppe (**Abbildung 14**) als die wirksamste Variante mit einer antischistosomalen Aktivität bis 25 μM herausstellte. Hier wurde, wie auch bei Verbindung **38**, eine Reduktion in der Eiproduktion (98 %) und Paarungsstabilität (60 %) beobachtet. Zudem konnte bei einigen männlichen Würmern eine Schädigung am Tegument beobachtet werden. Weitere Untersuchungen zeigten, dass optimale Ergebnisse mit einer Alkylkettenlänge von fünf Gliedern erreicht wurden. Zudem wurde die Wichtigkeit der Keto-Carbonylgruppe untersucht, wobei Derivate mit und ohne diese Gruppe ähnliche Aktivitäten besaßen, sodass diese Frage nicht eindeutig beantwortet werden konnte.^[193,194] Viele bereits bekannte Inhibitoren der AR besitzen ein acides Proton.^[193,196,197] Überraschenderweise wurde eine erhöhte antischistosomale Aktivität bei den Derivaten mit einer Carbonsäureamid-Gruppe anstelle der freien Carbonsäure beobachtet. Durch diese Erkenntnis kann angenommen werden, dass es sich bei dem Target dieser Verbindungen

möglicherweise nicht um die schistosomale AR handelt.^[193,194] Zudem sind für Inhibitoren der humanen AR elektronenarme Aromaten von Vorteil.^[195] Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, dass nur eine antischistosomale Aktivität beobachtet wird, wenn es sich um einen elektronenreichen Aromaten handelt.^[193] Aufgrund der Beobachtung unterschiedlicher Phänotypen ist zudem anzunehmen, dass mehrere Targets durch die Substanzen adressiert werden.^[194]

Ein bekannter Inhibitor der humanen AR ist Epalrestat. Dieser Inhibitor zeigte bei *in vitro*-Testungen keine antischistosomale Aktivität. Jedoch besitzen die dargestellten Carbonsäureamide des Epalrestats eine antischistosomale Wirkung. Dies zeigt, dass auch andere Substanzen, die bekannte Inhibitoren dieses Enzyms sind, keine antischistosomale Aktivität aufweisen. Es wird auch hier vermutet, dass die Carbonsäureamide, aufgrund der fehlenden aciden Gruppe, nicht die schistosomale AR hemmen, sondern andere Targets adressieren.^[198]

Die besten Strukturelemente der Biarylalkylcarbonsäure-Serie wurden daraufhin kombiniert (**Abbildung 14**), was zu einer weiteren Erhöhung der antischistosomalen Aktivität ($10\ \mu\text{M}$)¹ führte. Mit diesen Substanzen konnten Phänotypen, wie Tegumentschäden, Verlust der inneren Struktur, Verringerung der Motilität und Vitalität sowie signifikante Reduktion der Eiproduktion und Paarungsstabilität beobachtet werden. Bis zu einer Konzentration von $25\ \mu\text{M}$ konnten sogar bei beiden Carbonsäure-Derivaten **Schl32356** und **Schl32357** letale Effekte notiert werden.^[193,194]

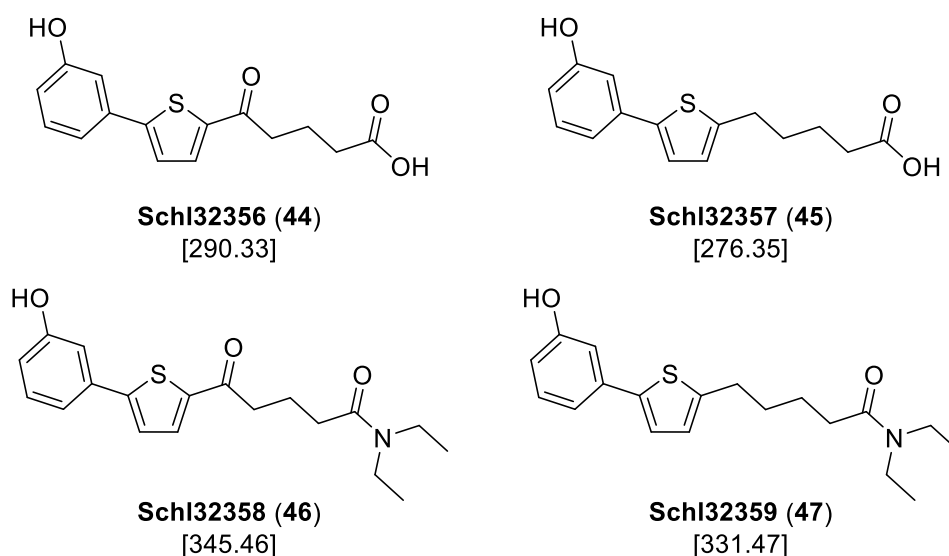


Abbildung 14: Beste synthetisierte Biarylalkylcarbonsäuren von P. MÄDER.^[193]

¹ Wie sich später herausstellte, ist dieser Wert nicht reproduzierbar. Weitere Informationen dazu sind in Kapitel 4.3.2, S.53 zu lesen.

3. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war die Synthese und *in vitro*-Testung von neuartigen anthelminthischen Verbindungen. Ausgangspunkte waren hierbei die in **Abbildung 15** dargestellten und bereits in der Einleitung beschriebenen Biarylalkylcarbonsäure-Derivate **Schl32356-Schl32359**.

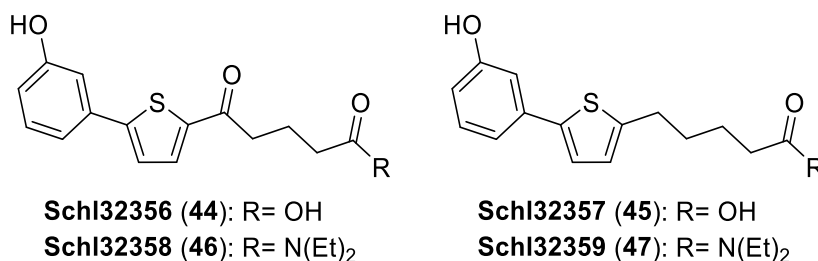


Abbildung 15: Ausgangsverbindungen der Biarylalkylcarbonsäuren für die hier beschriebene Arbeit.

Im Rahmen der Doktorarbeit von PATRICK MÄDER^[193,194] war es gelungen, in dieser Substanzklasse erste Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu etablieren. Zunächst wurde durch eine Derivatisierung des Arylrestes am Thiophenring erarbeitet, dass elektronenreiche Aromaten bei diesem Strukturtyp zu einer besseren antischistosomalen Aktivität führen. Dabei stellte sich die 3-Hydroxyfunktion als besonders effektiv heraus. Im Gegensatz dazu führte ein elektronenarmer Aromat zu einem Verlust antischistosomaler Aktivität. Aufgrund der vorhandenen Daten^[193,194] wurde in dieser Arbeit auf eine weitere Derivatisierung des Arylrestes am Thiophenring verzichtet und die 3-Hydroxyfunktion zunächst beibehalten. Des Weiteren untersuchte PATRICK MÄDER die Alkylkette am Thiophen (Linker), indem er diese um einige Glieder verlängerte oder verkürzte. Dabei stellte sich eine fünfgliedrige Alkylkette als optimal heraus. Zudem wurde die Wichtigkeit der Keto-Carbonylgruppe untersucht. Da die dargestellten Derivate (**Abbildung 14**) eine ähnliche Aktivität gegen die Parasiten zeigten, konnte diese Frage nicht eindeutig beantwortet werden.^[193,194] Im Zuge der zuvor durchgeführten Masterarbeit^[199] wurden verschiedene Carbonsäureamide mit der Keto-Carbonylgruppe dargestellt. Deren Grundstrukturen sind in **Abbildung 16** gezeigt. In dieser Arbeit sollen nun auch die entsprechenden Verbindungen ohne die Keto-Carbonylgruppe synthetisiert werden, um somit die Wichtigkeit dieser Gruppe beurteilen zu können. Des Weiteren konnten im Rahmen der vorangegangenen Masterarbeit^[199] keine biologischen Tests durchgeführt werden, um die

anthelminthische Aktivität der Substanzen an *S. mansoni* zu bestimmen. Daher sollte zunächst die Synthese der Carbonsäureamide ohne die Keto-Carbonylgruppe in der Alkylkette am Thiophen nachgeholt und die *in vitro*-Testung der Substanzen an *S. mansoni*-Pärchen durchgeführt werden.

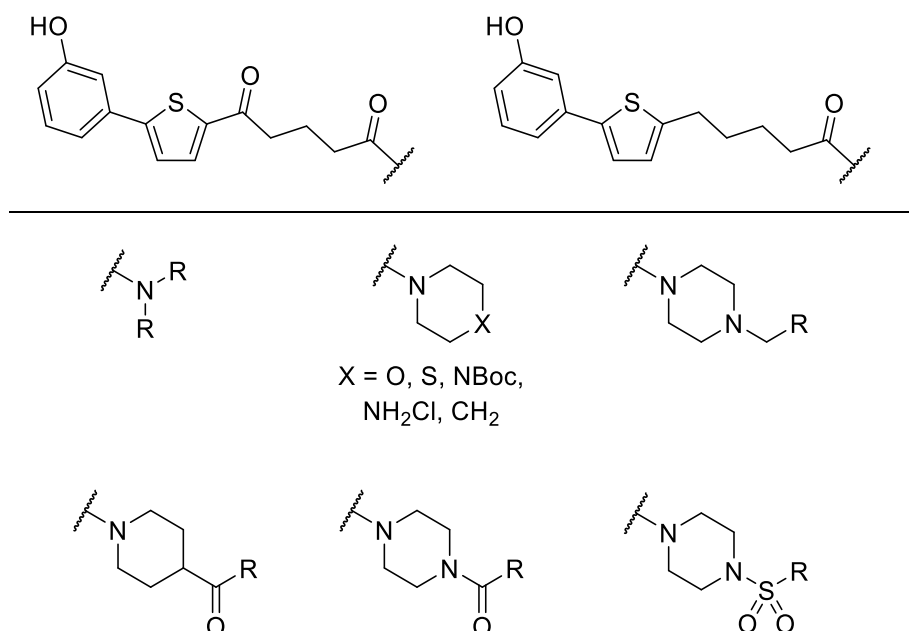


Abbildung 16: Strukturen der dargestellten Carbonsäureamide mit Keto-Carbonylfunktion und der darzustellenden Carbonsäureamide ohne die Keto-Carbonylfunktion.

Nach anschließender Bewertung der biologischen Aktivität der Carbonsäureamide sollten weitere Derivatisierungen an der Grundstruktur (**Abbildung 15**) vorgenommen werden. Hierzu waren verschiedene Möglichkeiten denkbar: Die Länge der Alkylkette am Thiophen wurde wie beschrieben bereits von PATRICK MÄDER^[193,194] optimiert. Jedoch wurde der Einfluss einer Rigidisierung des Linkers durch konjugierte Doppelbindungen oder dessen Einbettung in einen Phenylring bis dato nicht untersucht (**Grün, Abbildung 17**). Auch eine Kondensation von Hydrazinen mit der Keto-Carbonylgruppe wäre als weitere Modifikation des Linkers denkbar. Des Weiteren könnte der Thiophenring beispielsweise durch Furan oder durch einen Aromaten mit zwei Heteroatomen, z.B. Thiazol oder Oxazol, ersetzt werden (**Blau, Abbildung 17**). Die *meta*-Position der Hydroxy-Gruppe zeigte sich als essenziell für die antischistosomale Wirkung. Eine Derivatisierung der Hydroxygruppe durch Acylierung bzw. Sulfonylierung oder durch den Austausch der Hydroxyfunktion durch eine Carbonsäure (**Rot, Abbildung 17**) wäre jedoch denkbar. Sollte eine bestimmte Modifikation eine Verstärkung der antischistosomalen Aktivität hervorrufen, kann diese

Modifikation mit anderen wirksamen Derivatisierungen kombiniert werden, um somit bestenfalls die anthelminthische Wirkung weiter zu erhöhen.

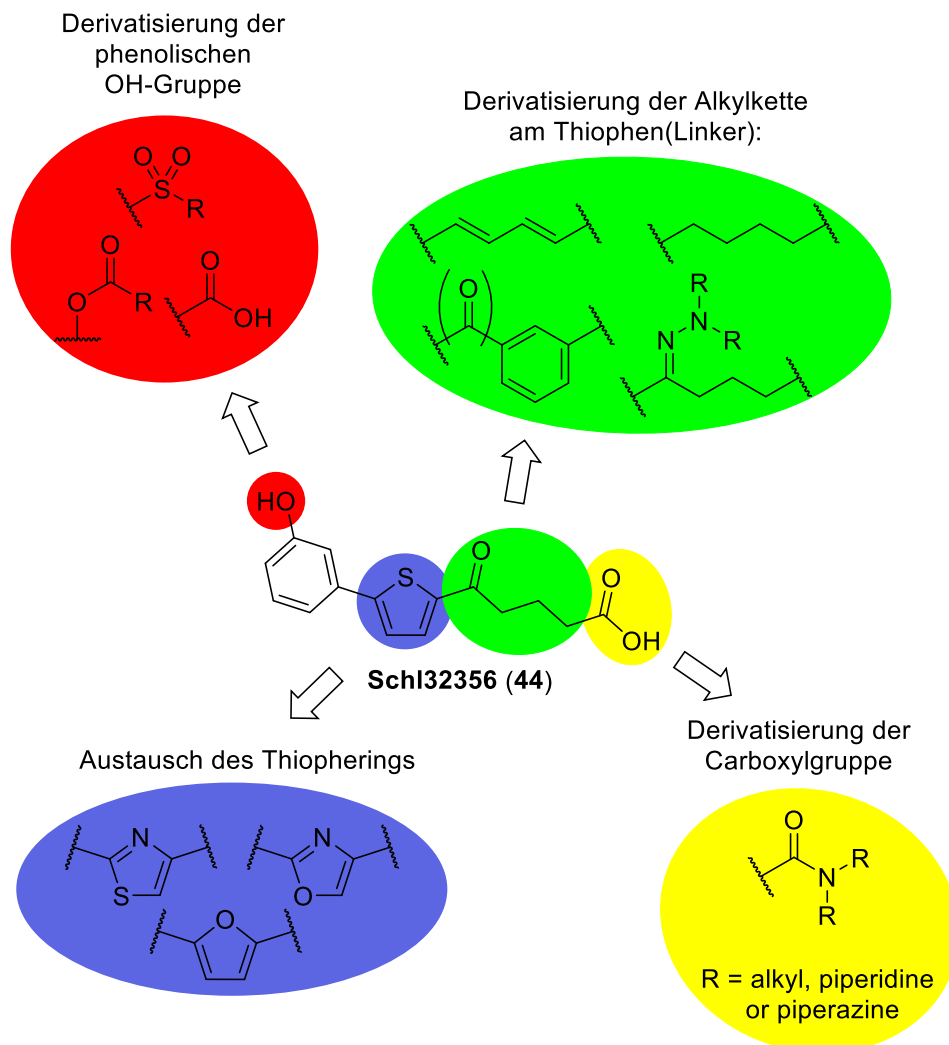


Abbildung 17: Derivatisierungsmöglichkeit der Grundstruktur **SchI32356**.

Die Derivatisierungen der Biarylalkylcarbonsäure-Struktur und die *in vitro*-Testung der neuen Strukturen stellten den Hauptteil der Arbeit dar. Daneben sollte das antischistosomale Potenzial von Derivaten des bereits in der Einleitung beschriebenen Ebselens untersucht werden. Hierzu wurde zunächst die Anilin-Funktionalität durch β -Alanin oder durch verschiedene Hydrazine ersetzt. Somit können Amine, die bei der Biarylalkylcarbonsäure-Struktur Wirkung gezeigt hatten, durch Kopplung an das eingeführte β -Alanin auf die Ebselen-Struktur übertragen werden. (Rot, **Abbildung 18**). Weitere Derivatisierungen, wie beispielsweise das Ersetzen des Selen-Atoms mit einem Schwefel (Gelb, **Abbildung 18**), sollten erst in Betracht gezogen werden, wenn die zuerst dargestellten Substanzen eine antischistosomale Aktivität aufwiesen.

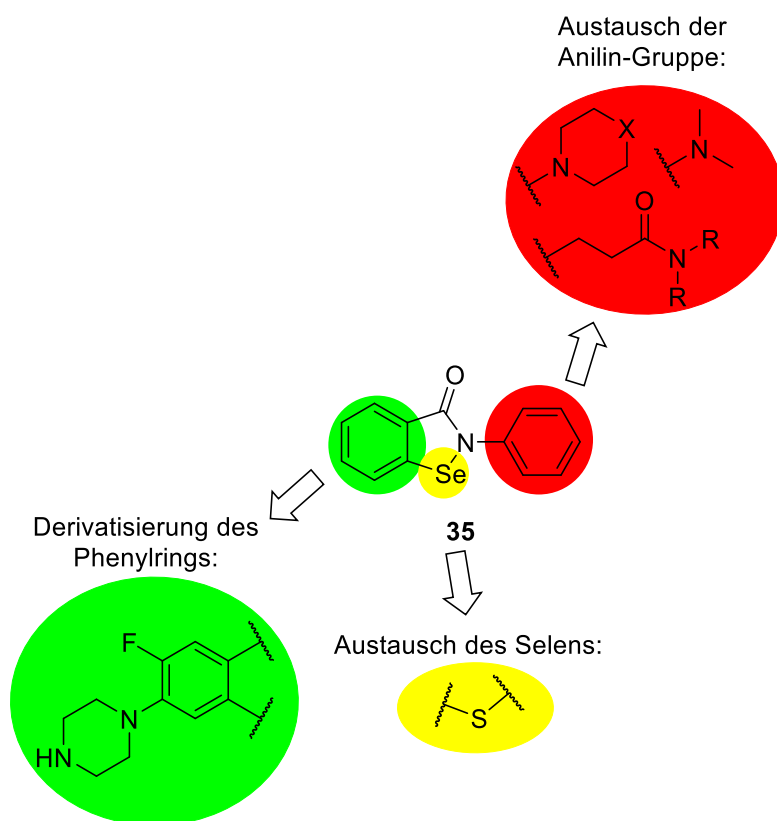


Abbildung 18: Mögliche Derivatisierungen der Ebselen-Struktur (35).

Wirksame Verbindungen sollen zudem auch an anderen pathogenen Würmern wie beispielsweise *S. japonicum* getestet werden. Weiterhin sollten die besten Verbindungen hinsichtlich ihrer Zytotoxizität an HepG2 und LS147T-Zellen untersucht werden.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse der Masterarbeit

Wie bereits in der Aufgabenstellung beschrieben, basiert diese Dissertation auf der vorausgegangenen Masterarbeit.^[199] Hier lag der Fokus auf der Darstellung diverser Carbonsäureamide (**Abbildung 19**).

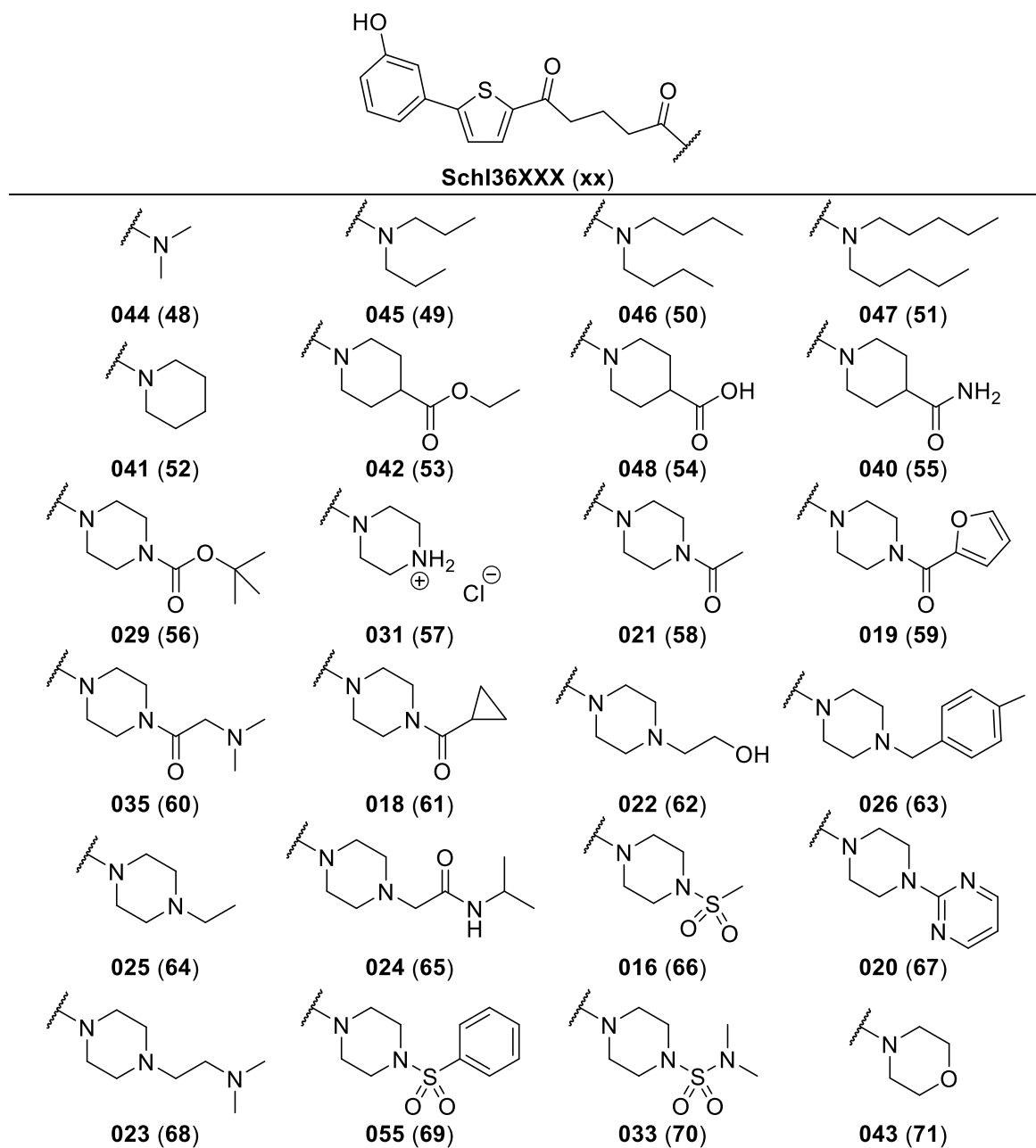


Abbildung 19: In der Masterarbeit synthetisierte Carbonsäureamide mit der Keto-Carbonylgruppe im Linker.^[199]

In der Einleitung wurden bereits die *N,N*-Diethylcarbonsäureamide **46** und **47** vorgestellt, welche eine vielversprechende antischistosomale Aktivität aufwiesen. Daher wurde zum einen die Alkylreste am Stickstoff verlängert (bis $n = 5$) und auch um ein Glied verkürzt werden. Zum anderen sollte der Einfluss einer Rigidisierung am Stickstoffatom durch Einbettung in einem Ring untersucht werden. Dazu wurden verschiedene Piperidin- und Piperazin-Derivate hergestellt. Die Synthesen dieser Carbonsäureamide gelangen in einer Reaktion mit der Ausgangsverbindung **Schl32356**, den entsprechenden Aminen und den Kupplungsreagenzien EDC•HCl und HOBt. In der Masterarbeit wurden dadurch 24 Carbonsäureamide mit Alkyl-, Piperidin- und Piperazin-Struktur dargestellt (**Abbildung 19**).^[199]

Die Wichtigkeit der Keto-Carbonylgruppe konnte durch vorherige Arbeiten^[194] nicht geklärt werden, da die Derivate mit dieser und ohne diese Funktionalität ähnliche Aktivitäten aufwiesen. Daher sollten die Carbonsäureamide auch ohne diese Funktionalität hergestellt werden, um durch das Vorliegen mehrerer Derivate eine Aussage über die Wichtigkeit der Keto-Carbonylgruppe in Bezug auf die biologische Aktivität treffen zu können. Aufgrund zeitlicher Einschränkungen konnte jedoch im Zuge der Masterarbeit nur das Methylsulfonylpiperazin ohne die Keto-Carbonylfunktion hergestellt werden (**Schl36050**, **Abbildung 20**). Falls die oben beschriebenen Carbonsäureamide eine antischistosomale Aktivität aufweisen sollten, sollte die Synthese dieser Substanzen ohne die Keto-Carbonylfunktionalität im Rahmen der Promotion nachgeholt werden. Die Synthese von Verbindung **Schl36055** musste optimiert werden, da die Anwesenheit der phenolischen Hydroxygruppe bei der Synthese zunächst zu Verbindung **Schl36034** (**Abbildung 20**) führte. Die doppelt sulfonierte Substanz **Schl36034** stellte jedoch eine interessante Verbindung für die biologische Testung dar, da sie wie Verbindung **Schl36055** eine Derivatisierung sowohl an der Carbonsäure als auch an der Hydroxyfunktion aufwies. Ebenfalls wurden zwei Derivate hergestellt, bei denen die Keto-Carbonylgruppe durch ein Carbonsäure- bzw. Sulfonsäureamid (**Schl36027** und **Schl36037**, **Abbildung 20**) ausgetauscht wurde. Für den Fall, dass diese Variationen zu wirksamen Derivaten führen würden, ergäben sich vielfältige Möglichkeiten, weitere Strukturvarianten herzustellen.

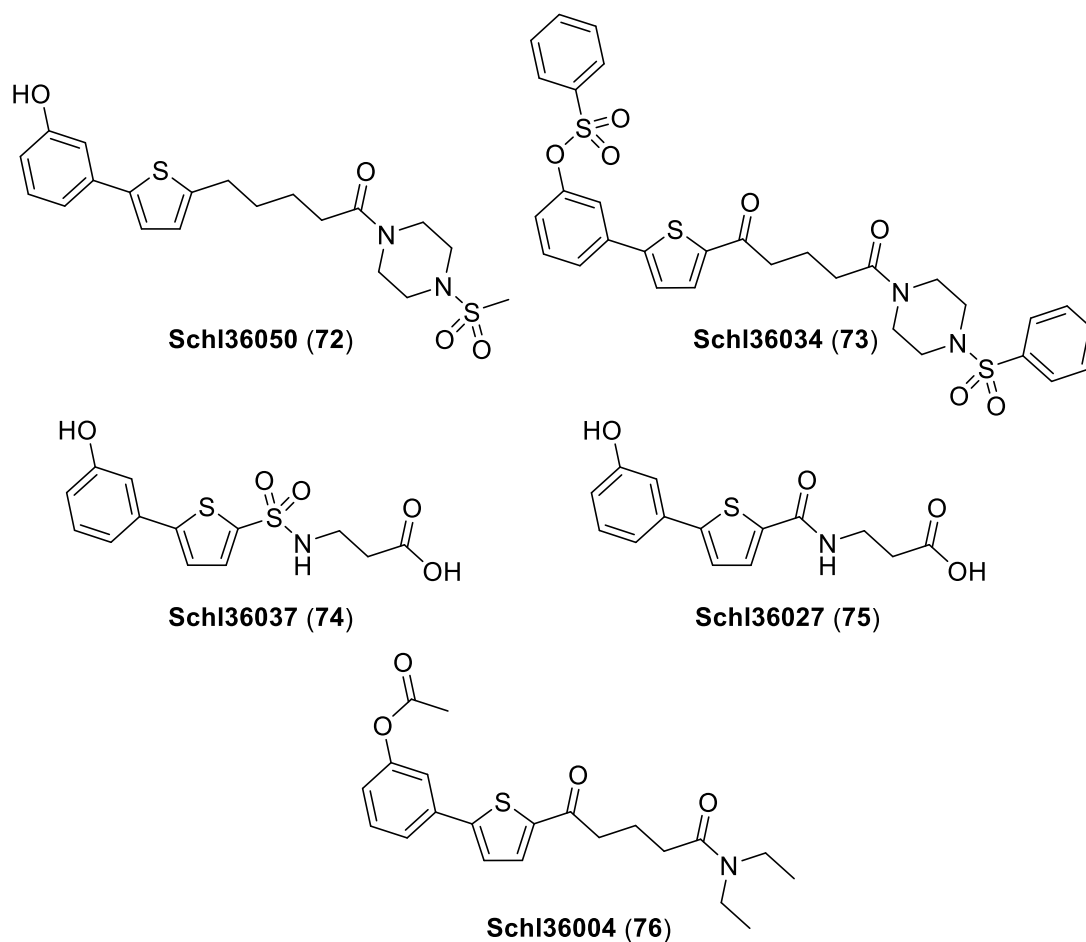


Abbildung 20: Weitere in der Masterarbeit hergestellte Verbindungen.^[199]

Im Rahmen der Masterarbeit konnten insgesamt 29 Derivate der Biarylalkylcarbonsäure **Schl32356** hergestellt werden. Davon handelte es sich bei 24 Derivaten um Carbonsäureamide von verschiedenen geradkettigen Alkylaminen sowie Piperidinen und Piperazinen. Die hergestellten Substanzen konnten jedoch aufgrund von Komplikationen im *in vitro* Assay zunächst nicht auf ihre biologische Aktivität untersucht werden. Die zwei Verbindungen (**Schl36027** und **Schl36037**), die gegenüber LS147T- und HepG2-Zellen zytotoxikologisch untersucht wurden, zeigten keine signifikante Toxizität bis 100 μM . Um die weitere Vorgehensweise bei der Synthese der Biarylalkylcarbonsäure-Derivate zu klären und einen Struktur-Wirkungs-basierten Ansatz fortzuführen, sollte die *in vitro* Testung an *S. mansoni* in der Dissertation nachgeholt werden.

4.2. *In vitro*-Testung der Substanzen aus der Masterarbeit

Die Substanzen wurden initial bei einer Konzentration von 25 μM *in vitro* an jeweils zehn *S. mansoni*-Pärchen untersucht. Zunächst wurden die Carbonsäureamide mit einer verlängerten bzw. verkürzten Alkylkette ($n = 1-5$) getestet (**Abbildung 21**).

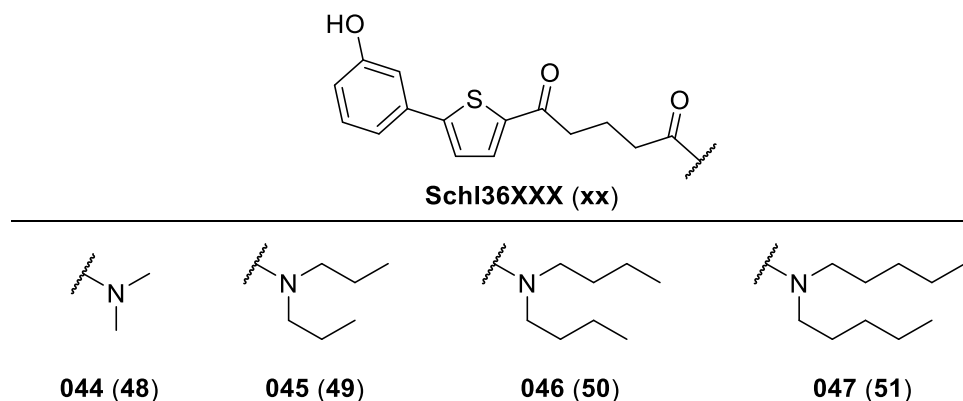


Abbildung 21: In der Masterarbeit synthetisierte und in der Promotion *in vitro* an *S. mansoni* getestete Alkyl-Carbonsäureamide mit der Keto-Carbonylgruppe.^[199]

Die Ergebnisse der biologischen Testung führten zu interessanten Erkenntnissen. Die Eiproduktion nahm innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 72 h mit zunehmender Kettenlänge des Alkylrestes signifikant ab (**Abbildung 22**). So war für das *N,N*-Dimethyl-Carbonsäureamid **SchI36044** lediglich eine Reduktion der Eiproduktion um 30 % nach 72 h zu beobachten.

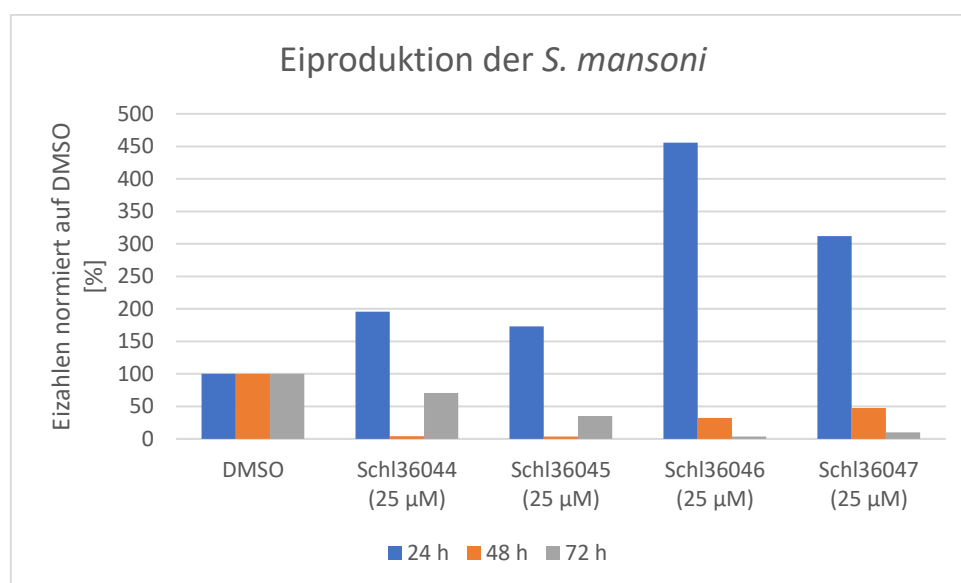


Abbildung 22: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Verbindungen **SchI36044-SchI36047** bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Bei Verlängerung der Alkylkette auf vier bzw. fünf Glieder konnte eine Eizahlreduktion von 96 % bzw. 90 % notiert werden. Interessanterweise wurde für beide Substanzen zunächst eine vermehrte Eiproduktion nach 24 h im Vergleich zur Negativkontrolle beobachtet (4.5x mehr für Verbindung **Schl36046** und 3x mehr für **Schl36047**). Erst nach 48 h trat eine Reduktion der Eiproduktion auf. Nennenswert war, dass beim Dimethyl- und Dipropylcarbonsäureamid am zweiten Tag des Beobachtungszeitraumes wesentlich weniger Eier vorzufinden waren. Dieses Phänomen wurde bei sämtlichen Proben inklusive der Negativ-Kontrolle beobachtet. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Würmer sich zunächst an das veränderte Milieu gewöhnen müssen, bevor sie wieder vermehrt Eier produzieren können. Es konnte jedoch nur die Eiproduktion durch die Substanzen signifikant verringert werden; eine durch das Lichtmikroskop beobachtbare morphologische Veränderung der Würmer durch die Substanzen trat nicht auf. Vitalität und Motilität der Würmer nahmen ebenfalls im Vergleich zur Negativ-Kontrolle nicht ab. Aufgrund der geringen antischistosomalen Aktivität dieser Substanzen wurde auf eine Messung mit geringerer Konzentration verzichtet und der Fokus auf die verbliebenen Substanzen gerichtet.

Die in der Masterarbeit hergestellten Piperidin-Derivate (**Abbildung 23**) wurden ebenfalls bei einer initialen Konzentration von 25 μM getestet.

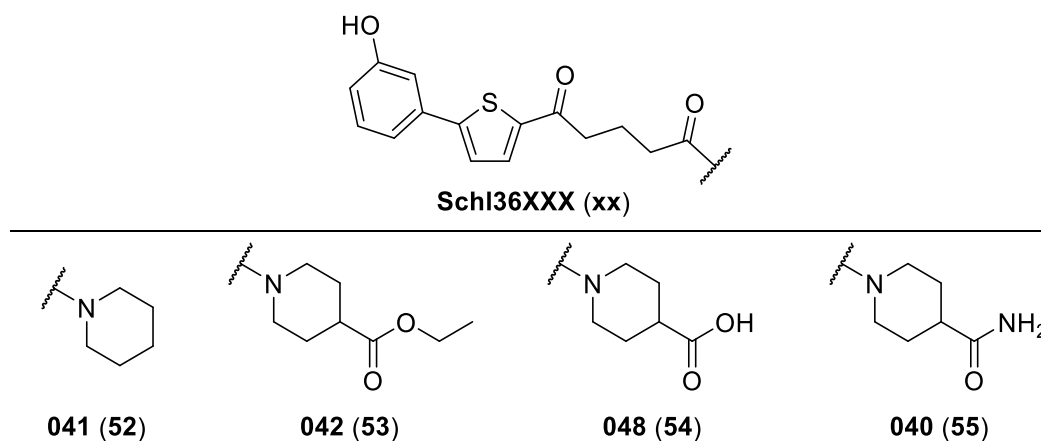


Abbildung 23: In der Masterarbeit hergestellte und in der Promotion an *S. mansoni* getestete Piperidin-Derivate mit der Keto-Carbonylfunktion.

In **Abbildung 24** sind die gemessenen Eiproduktionswerte für die hergestellten Piperidin-Derivate zusammengetragen. Deutlich erkennbar ist, dass kein Piperidin-Derivat zu einer signifikanten Reduktion der Eiproduktion führte. Verbindungen

Schl36040 und **Schl36041** führten nach 72 h sogar zu einer um 25 % bzw. 33 % erhöhten Eiproduktion im Vergleich zur Negativkontrolle.

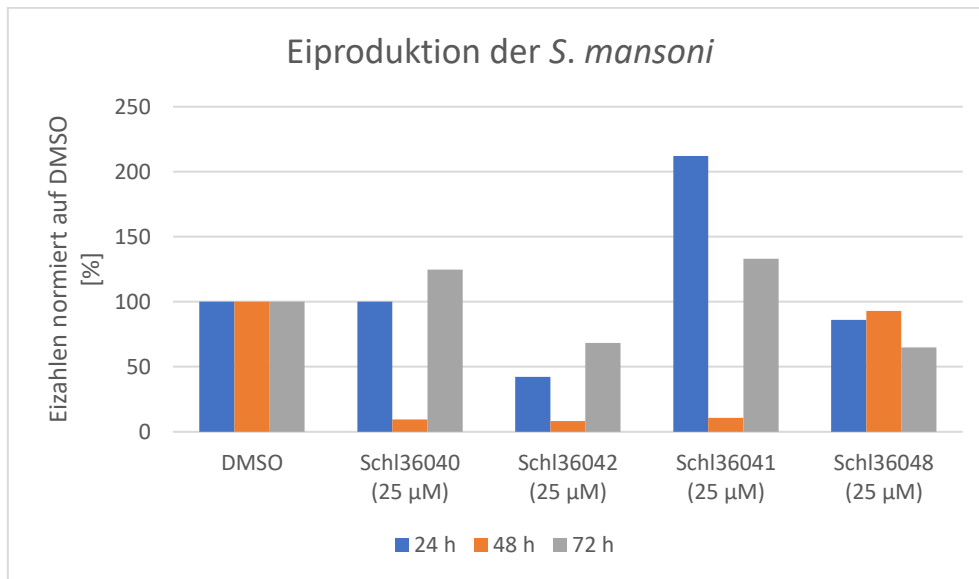
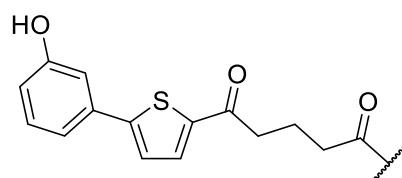


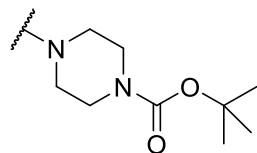
Abbildung 24: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit **Schl36040-Schl36042** und **Schl36048** bei 25 µM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Die Piperidin-Derivate bewirkten ebenfalls keine Reduktion der Motilität und Vitalität der Würmer. Im Vergleich zu den Carbonsäureamiden mit geradkettigen Alkyl-Ketten zeigten diese Substanzen keine antischistosomale Aktivität, da bei den Wurmern keine Phänotypen beobachtet wurden und die Eiproduktion bei zwei von vier Substanzen (**Schl36040** und **Schl36041**) erhöht wurde.

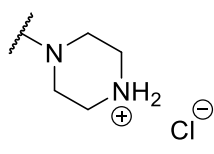
Vielversprechende Ergebnisse wurden mit den in der Masterarbeit hergestellten Piperazin-Derivaten (**Abbildung 25**) erzielt. Initial wurden diese Substanzen ebenfalls bei 25 µM getestet. Dabei zeigte sich, dass Verbindungen **Schl36025** und **Schl36026** die Eiproduktion der Würmer nahezu vollständig unterbinden konnten (**Abbildung 26**). Des Weiteren wurde bei den mit **Schl36025** behandelten Wurmern nach 72 h eine vollständige Entpaarung beobachtet. Die mit **Schl36026** behandelten Würmer zeigten dagegen eine nahezu vollständige Entpaarung (80 %). Beide Substanzen führten zudem zu einer signifikanten Reduktion der Vitalität und Motilität der Würmer. Ein weiterer Phänotyp war die ausgeprägte Darmdilatation, die mit **Schl36025** sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Wurmern bzw. mit **Schl36026** nur bei weiblichen Wurmern zu beobachten war (**Abbildung 27**). Zudem wurde die Darmperistaltik der Würmer stark beeinträchtigt.



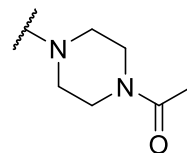
Schl36XXX (xx)



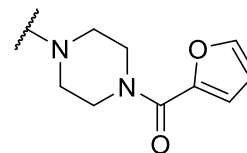
029 (56)



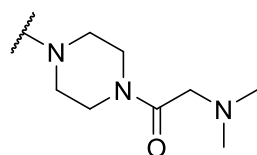
031 (57)



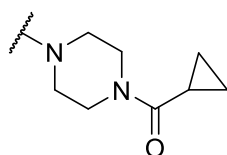
021 (58)



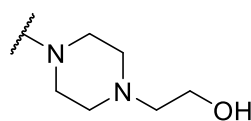
019 (59)



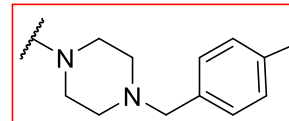
035 (60)



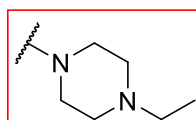
018 (61)



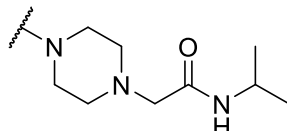
022 (62)



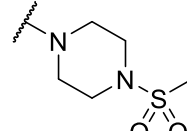
026 (63)



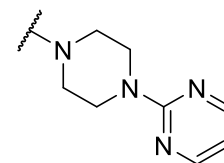
025 (64)



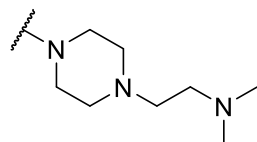
024 (65)



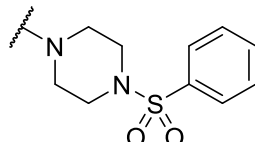
016 (66)



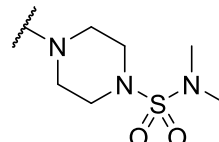
020 (67)



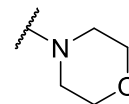
023 (68)



055 (69)



033 (70)



043 (71)

Abbildung 25: In der Masterarbeit hergestellte und im Rahmen der Promotion getestete Piperazin-Derivate mit der Keto-Carbonylgruppe. Der rote Kasten zeigt an, welche Substanzen bei 25 μ M Substanzkonzentration eine antischistosomale Wirkung zeigten.

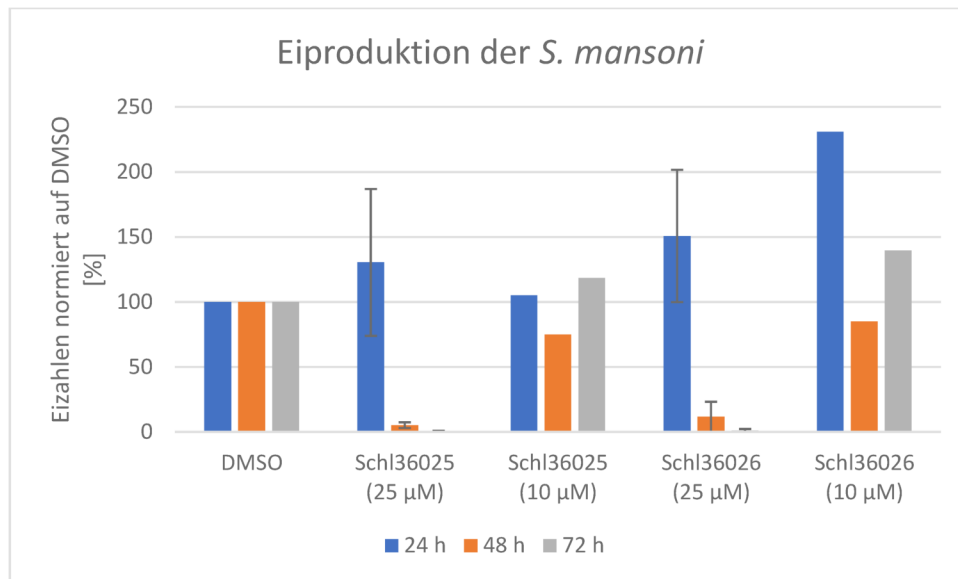


Abbildung 26: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit **Schl36025** und **Schl36026** bei 25 μ M und 10 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Eine Verringerung der Konzentration von 25 μ M auf 10 μ M führte zu einem vollständigen Verlust der antischistosomalen Aktivität, auch kam es zu keiner Reduktion der Eiproduktion. Des Weiteren wurden keine Phänotypen wie Darmdilatation oder Verringerung der Motilität und Vitalität beobachtet.



Abbildung 27: Aufnahme der *S. mansoni* durch Lichtmikroskopie bei der *in vitro* Testung. **A:** DMSO Kontrolle; **B** und **C:** Behandlung der Würmer mit **Schl36025** bei 25 μ M, Pfeile zeigen Darmdilatation der weiblichen und männlichen Würmer; **D:** Behandlung der Würmer mit **Schl36026** bei 25 μ M, Pfeil zeigt Darmdilatation des weiblichen Wurms. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert.

Bei den restlichen in **Abbildung 25** gezeigten Piperazin-Derivaten wurde keine signifikante anthelminthische Aktivität bei 25 μM beobachtet. Einzig die Methylsulfonyl-piperazin-Verbindung **Schl36016** bewirkte eine Reduktion der Eiproduktion um 78 % nach einem Beobachtungszeitraum von 72 h. Da jedoch kein weiterer Phänotyp beobachtet werden konnte, wurde diese Substanz als ungeeignet bewertet. Interessanterweise wurde bei Austausch der Methyl-Gruppe an der Sulfonyl-Gruppe durch einen Phenyl-Rest (**Schl36055**) nach 24 h eine fast fünffach erhöhte Eiproduktion im Vergleich zur DMSO-Kontrolle notiert. Dieser Effekt schwächte sich innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums von 72 h jedoch bedeutend ab, sodass am Ende nur noch 50 % Eier im Vergleich zur Negativkontrolle produziert wurden. Eine Reduktion der Vitalität und Motilität der Würmer blieb bei der Behandlung mit den in **Abbildung 28** aufgelisteten Piperazin-Derivate aus.

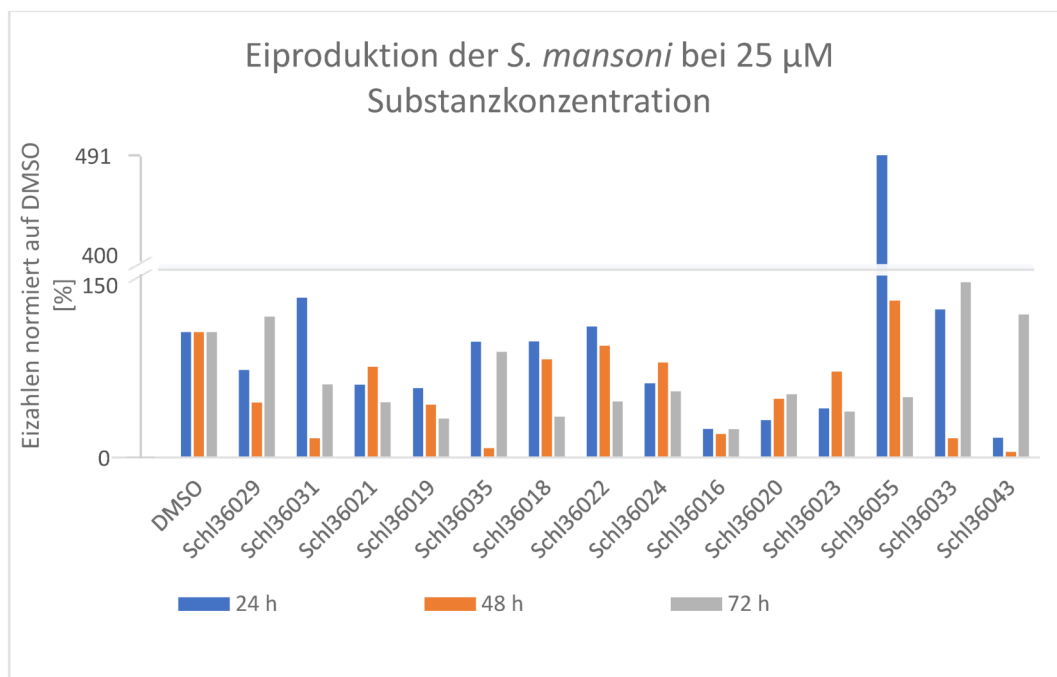


Abbildung 28: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit Piperazin-Derivaten bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Die verbliebenen fünf Derivate (**Abbildung 29**), die in der Masterarbeit hergestellt wurden, wurden zuletzt ebenfalls *in vitro* getestet.

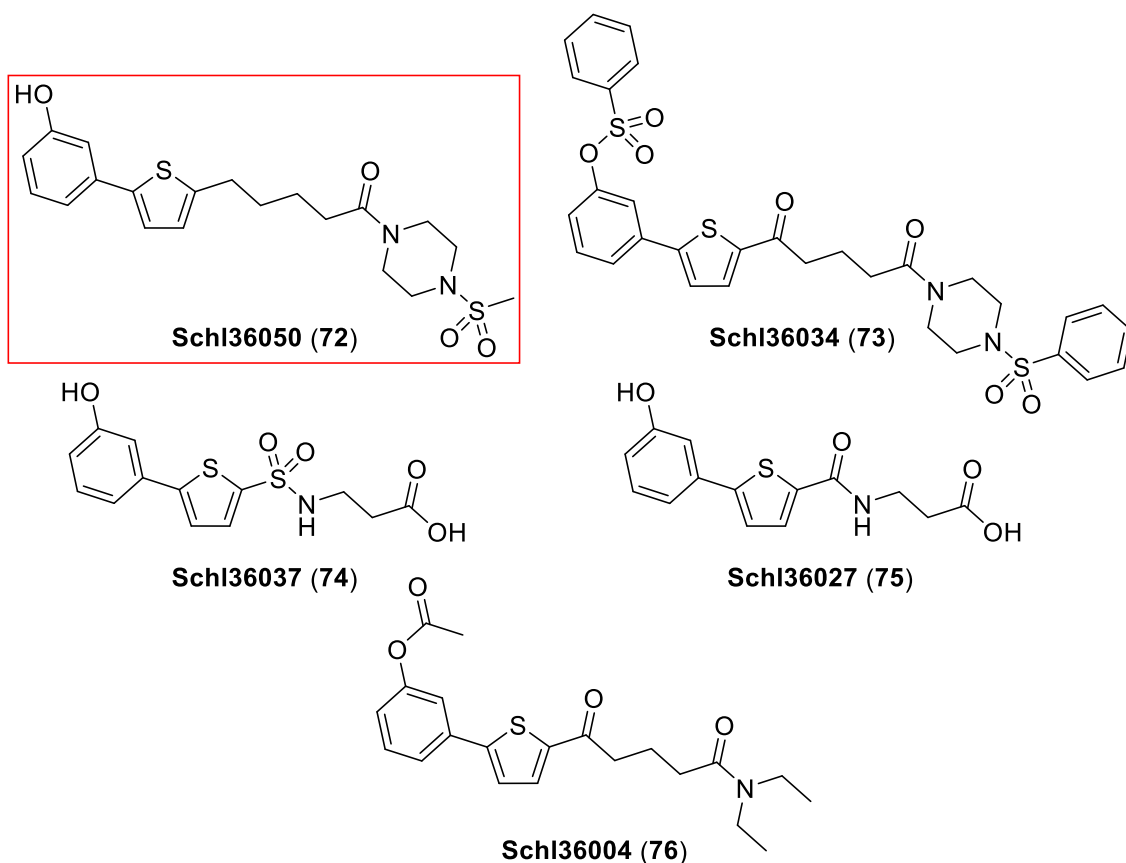


Abbildung 29: In der Masterarbeit hergestellte und in der Promotion *in vitro*-getestete Biarylalkylcarbonsäurederivate ohne Keto-Carbonylgruppe (**Schl36050**), mit Derivatisierung an der phenolischen OH-Gruppe (**Schl36034** und **Schl36004**) und mit Sulfonamid- und Carbonsäureamidstruktur (**Schl36037** und **Schl36027**). Der rote Kasten zeigt an, welche Substanz bei 25 μ M Substanzkonzentration eine antischistosomale Wirkung zeigte.

Die Derivate mit der modifizierten Hydroxyfunktion **Schl36004** und **Schl36034** zeigten keine antischistosomale Wirkung bei 25 μ M. Die Eiproduktion wurde bei beiden Derivaten im Vergleich zur DMSO-Kontrolle innerhalb der ersten 24 h etwa verdoppelt. Bei beiden Substanzen wurden keine morphologischen Veränderungen der Würmer unter Lichtmikroskopie beobachtet. Der Austausch der Keto-Carbonylgruppe gegen ein Sulfonsäureamid (**Schl36037**) oder ein Carbonsäureamid (**Schl36027**) lieferte ebenfalls keine aktiven Verbindungen. Weder die Eiproduktion noch die Paarungsstabilität oder Motilität/Vitalität der Würmer wurden signifikant reduziert.

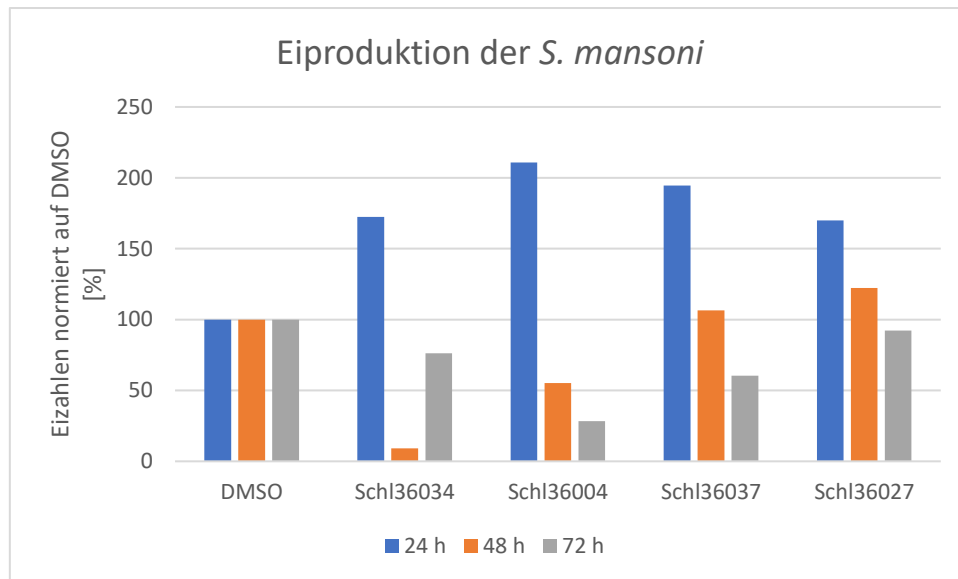


Abbildung 30: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit **Schl36034**, **Schl36004**, **Schl36037**, **Schl36027** bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Interessante Erkenntnisse wurden bei der Testung des Methylsulfonylpiperazin-Derivates ohne Keto-Carbonylgruppe (**Schl36050**) gewonnen. Nicht nur die Eiproduktion der Würmer wurde innerhalb der ersten 48 h bei 25 μM Substanzkonzentration komplett inhibiert (**Abbildung 31**), sondern auch die Paarungsstabilität, Vitalität und Motilität der Würmer signifikant reduziert. Eine komplette Entpaarung der zehn Wurmpaare trat schon nach 48 h auf. Des Weiteren wurden Tegumentblasen sowohl am weiblichen als auch am männlichen Wurm beobachtet (**Abbildung 32**). Die aufgetretenen Effekte wurden jedoch bei einer Verringerung der Substanzkonzentration auf 10 μM nicht mehr beobachtet. Zwar wurde die Eiproduktion um 72 % reduziert, jedoch wurde keine signifikante Reduktion der Paarungsstabilität und der Vitalität/Motilität der Würmer beobachtet.

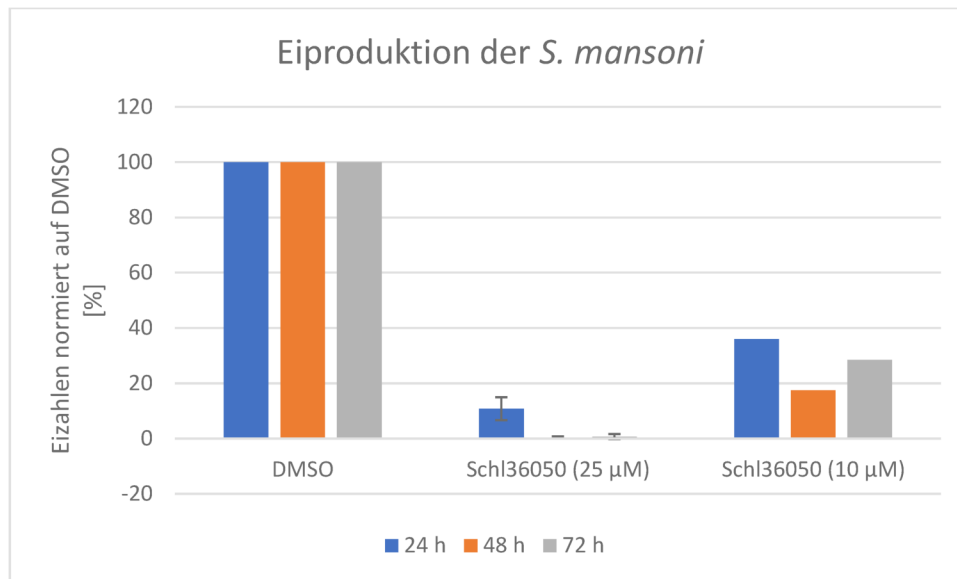


Abbildung 31: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit dem Methylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36050** bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

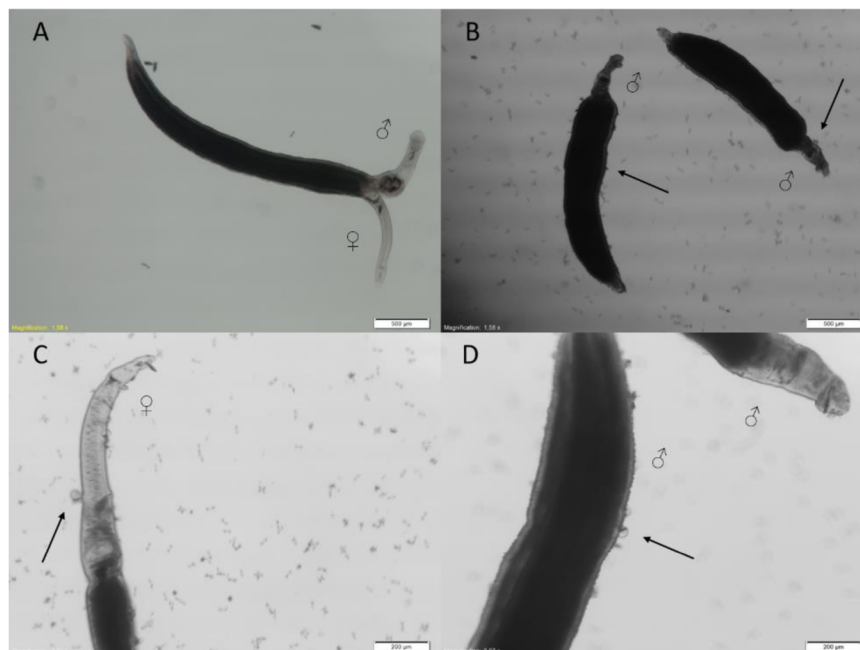


Abbildung 32: Behandlung der *S. mansoni* mit dem Methylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36050**. **A:** DMSO-Negativkontrolle; **B** und **D:** Männliche Würmer mit Tegumentbläschen; **C:** weiblicher Wurm mit Tegumentblasen. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h bei 25 µM generiert.

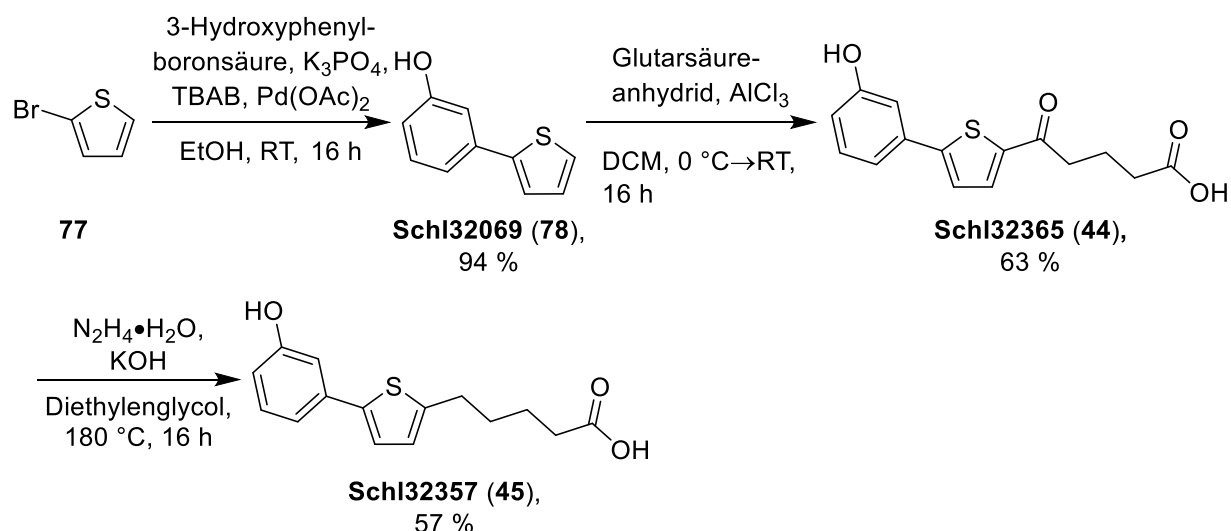
Bei den *in vitro*-Experimenten mit den in der Masterarbeit hergestellten Derivate zeigten drei Substanzen eine Aktivität bei 25 µM: Das Ethylpiperazin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36025**, das *p*-Methylbenzylpiperazin-Derivat ebenfalls mit Keto-

Carbonylgruppe **Schl36026** und das Methylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36050**. Bei den beiden ersten Verbindungen wurde eine Darmdilatation beobachtet, bei letzterer Verbindung Tegumentschädigungen in Form von Blasen. Des Weiteren wurden bei jeder Substanz mehrere Phänotypen erkannt (Verringerung der Paarungsstabilität, Eiproduktion, Motilität, Vitalität, Darmdilatation und Tegumentschäden), was auf mehrere Targets der jeweiligen Substanzen hindeutet oder ein Target mit verschiedenen Funktionen bzw. Orten der Expression. Interessanterweise war das Methylsulfonylpiperazin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36016** bei 25 μM nicht aktiv. Ohne die Keto-Carbonylgruppe (**Schl36050**) wurde jedoch eine klare Aktivität bei 25 μM festgestellt. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde beschlossen, alle in der Masterarbeit hergestellten Carbonsäureamide (**Abbildung 19**) ohne die Keto-Carbonylgruppe darzustellen und diese *in vitro* an *S. mansoni*-Pärchen zu testen. Somit sollte die Frage nach der Wichtigkeit der Keto-Carbonylgruppe eindeutig beantwortet werden können.

4.3. Derivatisierung der Carbonsäurefunktion

4.3.1. Synthese der Carbonsäure-Derivate

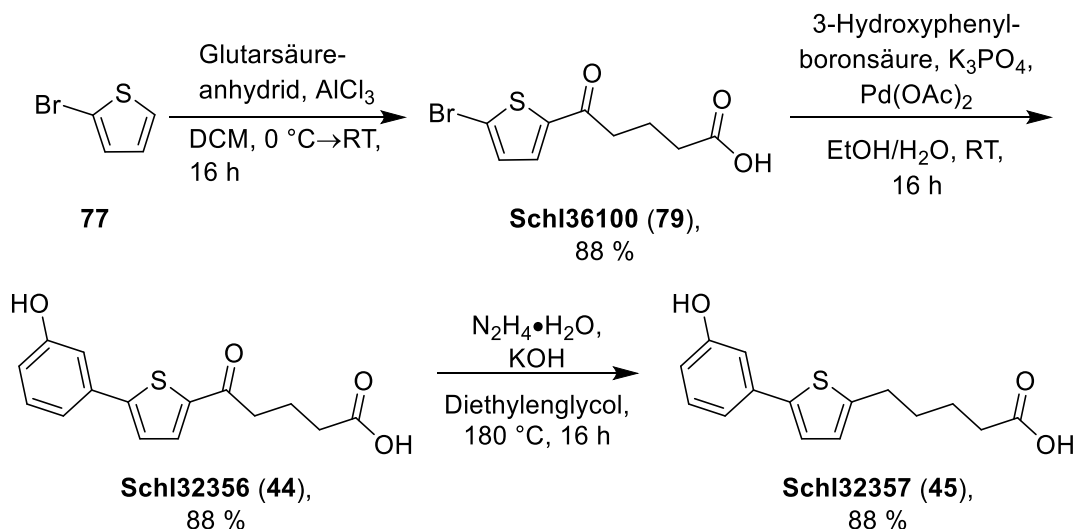
Die Synthesen der Carbonsäureamide konnten in drei bzw. vier Schritten realisiert werden. Zunächst wurden die Carbonsäuren **Schl32356** und **Schl32357** nach Anleitung von PATRICK MÄDERS und MICHAEL EISENMANNs Dissertation in einer zwei- bis dreistufigen Synthese dargestellt.^[193,194,200] Hierzu wurde zunächst 2-Bromthiophen mit 3-Hydroxyphenyl-boronsäure in einer SUZUKI-Kupplung zum Zwischenprodukt **Schl32069** umgesetzt. Als Katalysator wurde $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ verwendet und K_3PO_4 fand als Base Verwendung. Das Zwischenprodukt **Schl32069** wurde säulenchromatographisch gereinigt und mit einer Ausbeute von 94 % erhalten. Durch eine anschließende FRIEDEL-CRAFTS Acylierung mit Glutarsäureanhydrid und AlCl_3 konnte die gewünschte Carbonsäure **Schl32356** mit einer Ausbeute von 63 % erhalten werden. Die Keto-Carbonylgruppe wurde im Anschluss durch eine WOLFF-KISHNER-Reduktion mit $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und KOH reduziert (**Schema 5**). Das Produkt wurde dabei mit einer Ausbeute von 57 % erhalten.



Schema 5: Ursprünglich verwendete Syntheseroute für die Darstellung der Ausgangsverbindungen **Schl32356** und **Schl32357**.

Mithilfe der in **Schema 5** beschriebenen Syntheseroute konnte die gewünschte Carbonsäure mit Keto-Carbonylgruppe **Schl32356** in einer Ausbeute von 59 % über beide Stufen und die entsprechende reduzierte Carbonsäure **Schl32357** in einer Ausbeute von 34 % über alle drei Stufen erhalten werden. Allerdings umfasste die Reinigung der beiden Carbonsäuren nach der Methode von PATRICK MÄDER eine Säulenchromatographie mit anschließender Umkristallisation und war daher sehr zeitintensiv. Die Verunreinigung störte jedoch nicht die folgende Umsetzung der Carbonsäuren mit diversen Aminen. Zudem war eine säulenchromatographische Reinigung nach diesem Schritt vorgesehen, weshalb auf die aufwendige Reinigung der Carbonsäuren **Schl32356** und **Schl32357** verzichtet und das nach dem Ausfällen der Substanz im wässrigen Milieu erhaltene Rohprodukt weiterverwendet wurde. Da allerdings von den Ausgangssubstanzen **Schl32356** und **Schl32357** größere Mengen benötigt wurden und die Ausbeuten und die Reinheit über alle Schritte gesehen relativ gering waren, wurde die Syntheseroute modifiziert. Die SUZUKI-Reaktion im ersten Schritt lieferte das reine Zwischenprodukt **Schl32069** in einer Ausbeute von 94 %, deutlich mehr Nebenprodukte entstanden bei der folgenden FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung. Der Grund hierfür wurde in der Präsenz der reaktiven 3-Hydroxyphenylgruppe vermutet, weshalb die Reihenfolge der Syntheseschritte geändert wurde. Fortan wurde zunächst eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von 2-Bromthiophen mit Glutarsäureanhydrid und danach eine SUZUKI-Reaktion des

Zwischenprodukts **Schl36100** zur gewünschten Carbonsäure **Schl32356** durchgeführt (**Schema 6**).



Schema 6: Modifizierte Syntheseroute für die Darstellung der Ausgangsverbindungen **Schl32356** und **Schl32357**.

Die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion verlief somit nach der zuvor verwendeten Vorschrift^[193,194] in einer von 63 % auf 88 % erhöhten Ausbeute. Zudem wurde die Zwischenstufe **Schl36100** nach Ausfällen im sauren Milieu rein erhalten, sodass eine langwierige Reinigung durch Säulenchromatographie nicht nötig war. Die SUZUKI-Reaktion wurde zunächst nach der gleichen Methode wie in der zuvor beschriebenen Syntheseroute durchgeführt. Dies führte allerdings im ersten Versuch zu einer Produktausbeute von nur 11 % (**Tabelle 1**, Eintrag 1). Zunächst wurde festgestellt, dass das Zwischenprodukt **Schl36100** nicht gut in Ethanol löslich war, dennoch wurde die Reaktion entsprechend der Vorschrift weitergeführt. Nach 16 h wurden in der Reaktionslösung Feststoffpartikel festgestellt. Da **K₃PO₄** ebenfalls nicht gut in Ethanol löslich ist, wurde zunächst angenommen, dass es sich um **K₃PO₄** handelte. Die Feststoffpartikel wurden über Celite abfiltriert und mit EtOH gewaschen. Aufgrund der geringen Ausbeute von 11 % war anzunehmen, dass bei der ersten Versuchsdurchführung mit zu wenig EtOH gewaschen wurde, weshalb Produkt am Celite haften geblieben ist. Beim nächsten Ansatz wurde zunächst EtOH als Lösungsmittel beibehalten, aber das Celite mit deutlich mehr EtOH nachgewaschen. Dadurch konnte die Ausbeute auf 58 % erhöht werden (**Tabelle 1**, Eintrag 2). Da diese Ausbeute jedoch noch nicht zufriedenstellend war, wurde eine EtOH/H₂O 2:1-Mischung als Lösungsmittel für die SUZUKI-Reaktion verwendet. Hiermit konnte eine vollständige Lösung des Zwischenprodukts erreicht werden. Des Weiteren wurde nicht

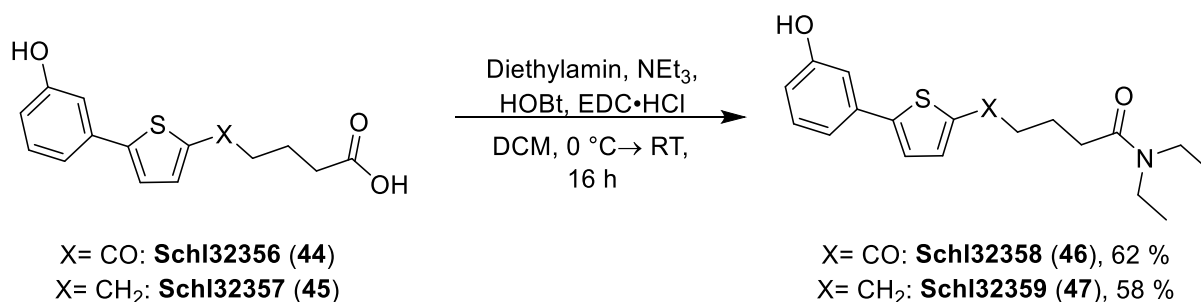
mehr über Celite filtriert, sondern eine Extraktion mit EtOAc durchgeführt. Diese Änderungen führten zu einer Erhöhung der Ausbeute auf über 80 %. Da eine SUZUKI-Reaktion aufgrund der oxidationsempfindlichen Pd(0)-Spezies in vielen Fällen ein Schutzgasmilieu benötigt, empfiehlt sich die Verwendung entgaster Lösungsmittel. Bei dieser SUZUKI-Reaktion spielte es jedoch keine Rolle, ob entgaste Lösungsmittel verwendet wurden oder nicht. Die Ausbeute bei der Verwendung entgaster Lösungsmittel betrug 81 % (**Tabelle 1**, Eintrag 3), ohne die entgasten Lösungsmittel wurde eine höhere Ausbeute von 88 % beobachtet (**Tabelle 1**, Eintrag 4). In diesem Fall ist die Verwendung entgaster Lösungsmittel also nicht notwendig.

Tabelle 1: Optimierte Reaktionsbedingungen der SUZUKI-Reaktion.

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <chem>Brc1cc(C(=O)CCCC(=O)O)sc1</chem> Schl36100 (79) </div> <div style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{RT, 16 h}]{\text{3-Hydroxyphenylboronsäure, K}_3\text{PO}_4, \text{Pd(OAc)}_2}$ </div> <div style="text-align: center;"> <chem>Oc1ccc(cc1)-c2cc(C(=O)CCCC(=O)O)sc2</chem> Schl32356 (44) </div> </div>			
Eintrag	Lösungsmittel	Aufarbeitung	Ausbeute
1	EtOH	Filtration über Celite	11 %
2	EtOH	Filtration über Celite	58 %
3	EtOH/H ₂ O 2:1 (entgast)	Extraktion mit EtOAc	81 %
4	EtOH/H ₂ O 2:1	Extraktion mit EtOAc	88 %

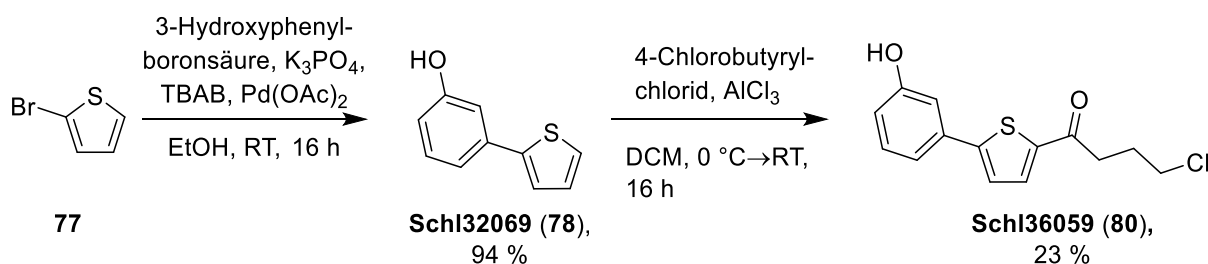
Mithilfe dieser Optimierungen konnte die Carbonsäure **Schl32356** rein erhalten werden. Zudem musste keine säulenchromatographische Reinigung erfolgen, da das Produkt ebenfalls im zweiten Schritt aus dem sauren Milieu gefällt werden konnte. Die optimierte Syntheseroute führte zu einer Ausbeute von 77 % über beide Syntheseschritte und zu einem reineren Produkt. Dies bewirkte auch eine höhere Ausbeute bei der WOLFF-KISHNER-Reduktion, sodass eine Gesamtausbeute von 68 % über drei Stufen erzielt werden konnte. Im Vergleich zu der vorherigen Syntheseroute konnte somit die Ausbeute verdoppelt und die Reinheit beider Ausgangssubstanzen **Schl32356** und **Schl32357** um ein Vielfaches erhöht werden.

Anschließend wurden die beiden Carbonsäuren mit *N,N*-Diethylamin in einer EDC/HOBt Kupplung umgesetzt, um die vier besten Biarylalkylcarbonsäure-Derivate aus der Arbeit von P. MÄDER^[194] als zukünftige Referenzen zu erhalten (**Schema 7**).



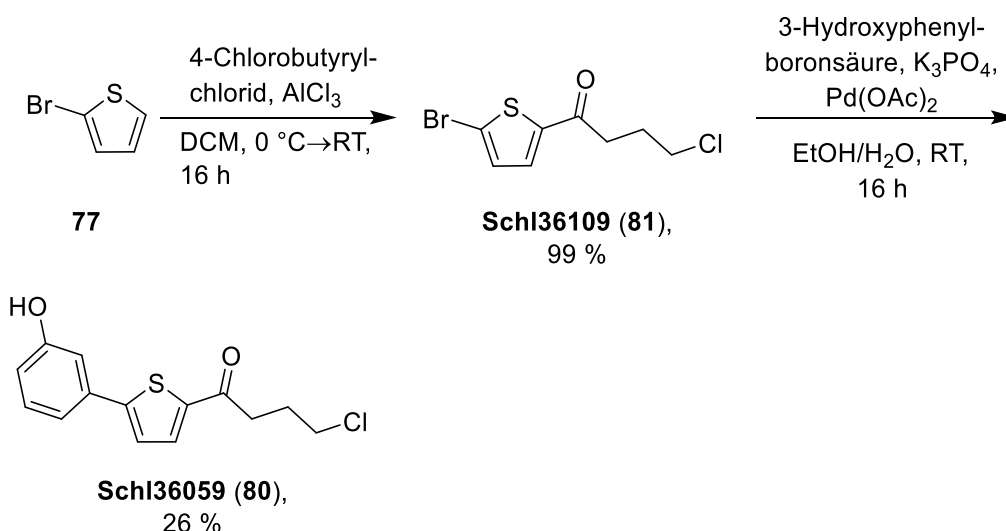
Schema 7: Darstellung der *N,N*-Diethylamide **Schl32358** und **Schl32359**.

Zudem wurde die Synthese einer endständigen Sulfonsäure angedacht. Hierzu wurde zunächst die Biaryl-Verbindung **Schl32069** nach der Vorschrift von P. MÄDER^[194] hergestellt und anschließend eine FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit 4-Chlorbutyrylchlorid durchgeführt. Durch diese Methode konnte die gewünschte Biarylalkylchlorid-Verbindung **Schl36059** erfolgreich in einer Ausbeute von 22 % über beide Stufen dargestellt werden.



Schema 8: Synthese des Biarylalkylchlorids **Schl36059**.

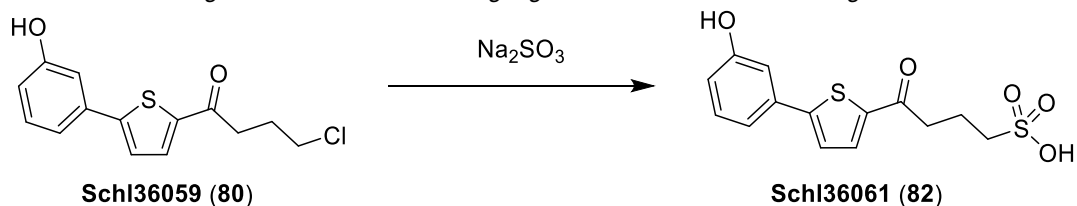
Da die letzte Stufe das Produkt in einer schlechten Ausbeute von 23 % lieferte, wurde die Synthese mit vertauschten Reaktionsschritten wiederholt: Zuerst wurde die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung und anschließend die SUZUKI-Reaktion durchgeführt. Durch die Veränderung der Reaktionsreihenfolge konnte die Ausbeute lediglich auf 26 % im zweiten Reaktionsschritt erhöht werden, sodass diese Modifikation keinen Vorteil brachte.



Schema 9: Veränderte Reaktionsreihenfolge zur Darstellung des Biarylalkylchlorids **SchI36059**.

Der nächste Schritt beinhaltete die Einführung der Sulfonsäure-Gruppe mittels einer nukleophilen Substitutionsreaktion (**Tabelle 2**). Hierzu wurden zahlreiche Reaktionsbedingungen getestet. Zuerst wurde nur H₂O als Lösungsmittel verwendet, jedoch löste sich das Edukt nicht vollständig in H₂O, sodass kein erkennbarer Umsatz erfolgte (**Tabelle 2**, Eintrag 1). Daraufhin wurde ein 1,4-Dioxan/H₂O-Gemisch als Lösungsmittel verwendet. Nach 4 h bei 100 °C wurde die Reaktion aufgearbeitet und das erhaltene Produkt analytisch untersucht (**Tabelle 2**, Eintrag 2). Dabei handelte es sich nicht um die gewünschte Sulfonsäure **SchI36061**, sondern um den endständigen Alkohol **83** (**Abbildung 33**).

Tabelle 2: Übersicht der getesteten Reaktionsbedingungen zur Sulfonsäureherstellung.



Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	H ₂ O	100 °C, 4 h	-
2	1,4-Dioxan/H ₂ O (2:3)	100 °C, 4 h	-
3	1,4-Dioxan/H ₂ O (1.5:2)	100 °C, 4 h	-
4	ges. Na ₂ SO ₃ -Lsg, 1,4-Dioxan	100 °C, 4 h	-
5	EtOH/H ₂ O (2:1)	100 °C, 4 h	-
6	MeOH/H ₂ O (1:1)	100 °C, 4 h	-
7	NaI, H ₂ O	100 °C, 3 d	-
8	TBAB, THF/H ₂ O	66 °C, 24 h	-

Um die Bildung des Alkohols **83** zu unterbinden, wurde versucht, weniger H₂O zu verwenden, jedoch konnte auch hier lediglich die Bildung des Alkohols **83** bestätigt werden. (**Tabelle 2**, Eintrag 3 und 4). Auch die Verwendung von Ethanol oder Methanol anstatt 1,4-Dioxan führte nicht zum gewünschten Produkt (**Tabelle 2**, Eintrag 5 und 6). Eine *in situ*-Darstellung des entsprechenden Iodids und anschließende Umsetzung mit Na₂SO₃ führte nur zur Bildung des Alkohols **83** (**Tabelle 2**, Eintrag 7). Anschließend wurde THF und H₂O als ein Zwei-Phasen-Gemisch ausgewählt, wobei TBAB als Phasentransferkatalysator dienen sollte. Jedoch wurde auch nach 42 h Erhitzen kein Umsatz beobachtet (**Tabelle 2**, Eintrag 8).

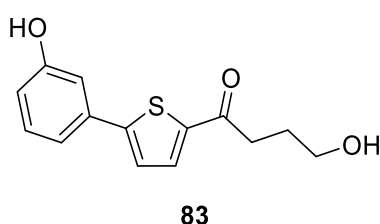


Abbildung 33: Als einziges Produkt bei der Sulfonsäureherstellung erhaltener Alkohol.

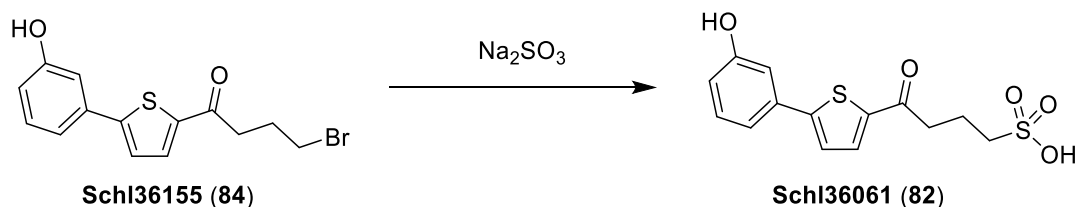
Eine geeignete Methode zur Darstellung der Sulfonsäure **Schl36061**, ausgehend von dem Biarylalkylchlorid **Schl36059**, konnte nicht gefunden werden. Daraufhin wurde untersucht, ob der Austausch des Chlorids durch ein Bromid (und somit eine Verbesserung der Abgangsgruppe) einen Einfluss auf die Reaktion hat. Die Synthese des entsprechenden Biarylalkylbromids **Schl36155** mit einer Gesamtausbeute von 10 % verlief analog zu der des Biarylalkylchlorids **Schl36059** (**Schema 8**) und wird daher hier nicht näher beschrieben.

Es wurden verschiedene Methoden zur Darstellung der Sulfonsäure **Schl36061** ausgehend vom Biarylalkylbromid **Schl36155** ausprobiert. Zunächst wurden einige Methoden, die beim Biarylalkylchlorid **Schl36059** kein Produkt lieferten, mit dem Biarylalkylbromid **Schl36155** wiederholt (**Tabelle 3**, Eintrag 1-3). Von diesen Methoden führte keine zur gewünschten Sulfonsäure **Schl36061**. Die Verwendung eines Zwei-Phasen-Gemisches mit einem Phasentransferkatalysator führte ebenfalls nicht zum Ziel (**Tabelle 3**, Eintrag 5 und 6).

Als Letztes wurde versucht, über ein *in situ* dargestelltes Acetylthiol^[201] (**Tabelle 3**, Eintrag 7) oder Thiol^[202] (**Tabelle 3**, Eintrag 8) und eine anschließende Oxidation durch H₂O₂ in Eisessig das gewünschte Produkt herzustellen. Hier wurde bei der

Verwendung von Thioharnstoff (**Tabelle 3**, Eintrag 8) die Bildung des gewünschten Produkts **Schl36061** über eine massenspektrometrische Analyse bestätigt. Jedoch konnte das Produkt nicht isoliert werden und somit keinen weiteren analytischen Methoden unterzogen werden. Auch nach wiederholter Durchführung der Reaktion wurden lediglich Spuren des gewünschten Produkts erhalten.

Tabelle 3: Durchgeführte Optimierungen zur Herstellung der Sulfonsäure **Schl36061** ausgehend vom Biarylalkylbromid **Schl36155**.



Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	H ₂ O	100 °C, 16 h	-
2	1,4-Dioxan:H ₂ O (1:2)	110 °C, 16 h	-
3	ges. Na ₂ SO ₃ -Lsg, 1,4-Dioxan	100 °C, 4 h	-
4	DMF/H ₂ O (1:2)	110 °C, 16 h	-
5	TBAB, Toluol/H ₂ O (1:2)	100 °C, 2 d	-
6	TBAI, EtOH/H ₂ O (1:1)	100 °C, 2 d	-
7	1) Kaliumthioacetat ^[a] , DMSO 2) Essigsäure, H ₂ O ₂	1) RT, 24 h 2) RT, 24 h	-
8	1) Thioharnstoff ^[a] , EtOH 2) NaOH _{aq} 3) Eisessig, H ₂ O ₂	1) 80 °C, 16 h 2) 100 °C, 1 h 3) RT, 24 h	Massen- spektrometrisch bestätigt

^[a]keine Verwendung von Na₂SO₃.

Die Sulfonsäure **Schl36061** konnte weder ausgehend vom Biarylalkylchlorid **Schl36059** noch ausgehend vom Biarylalkylbromid **Schl36155** erfolgreich dargestellt werden. Daher wurde über eine Veränderung der Synthesereihenfolge nachgedacht. Nach der FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von 2-Bromthiophen mit 4-Chlorbutyrylchlorid (**Schema 9**, erster Reaktionsschritt) sollte die Sulfonsäure-Gruppe durch eine Substitutionsreaktion eingeführt werden (**Tabelle 4**) und erst im Anschluss der Umsatz zur gewünschten Sulfonsäure **Schl36061** mittels SUZUKI-Kupplung erfolgen.

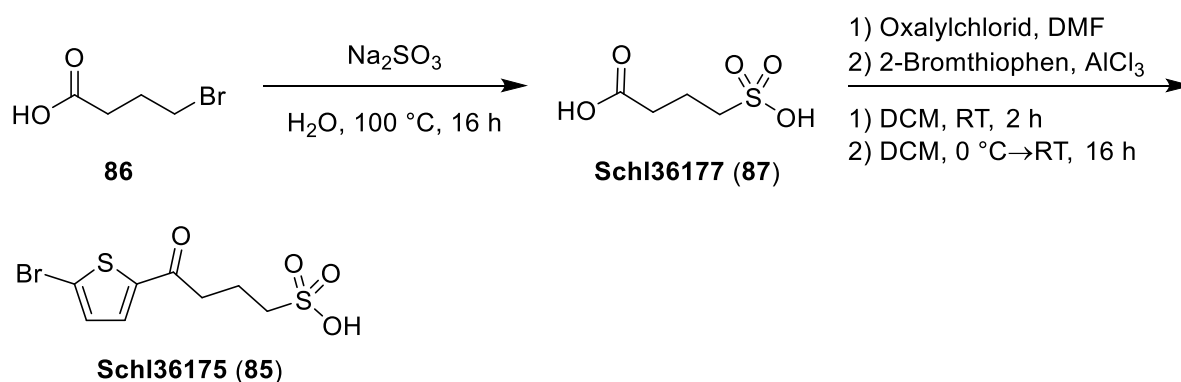
Tabelle 4: Getestete Reaktionsbedingungen zur Einführung der Sulfonsäure ausgehend von der Verbindung **Schl36109**.

Schl36109 (81) **Schl36175 (85)**

Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	Na ₂ SO ₃ , H ₂ O	100 °C, 16 h	-
2	Na ₂ SO ₃ , H ₂ O	100 °C, 30 min, MW: 300 W	-
3	1) Thioharnstoff, EtOH	1) 80 °C, 16 h	
	2) NaOH _{aq}	2) 100 °C, 1 h	
	3) Eisessig, H ₂ O ₂	3) RT, 24 h	
4	Na ₂ SO ₃ , AgNO ₃ , THF	70 °C, 16 h	-

Wie in **Tabelle 4** zu sehen ist, führte keine der getesteten Methoden zur Einführung der Sulfonsäuregruppe. Bei allen vier Methoden konnte kein Umsatz des Eduktes erkannt werden, sodass die Ansätze ohne Aufarbeitung verworfen wurden.

Als Letztes wurde ermittelt, ob die Sulfonsäure-Gruppe als Erstes eingeführt und anschließend die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung und SUZUKI-Reaktion durchgeführt werden kann. Hierzu wurde 4-Brombutyrylchlorid mit Na₂SO₃ in H₂O bei 100 °C über Nacht erhitzt (**Schema 10**). Bei der Reinigung des Rohprodukts ergaben sich jedoch Schwierigkeiten, da das gewünschte Produkt **Schl36177** nicht aus der wässrigen Phase extrahiert werden konnte und somit nicht von den entstandenen Verunreinigungen wie beispielsweise NaBr getrennt werden konnte. Aufgrund der Verunreinigungen konnte keine Aussage zur Ausbeute getroffen werden. Das Rohprodukt wurde verunreinigt verwendet, in der Hoffnung, dass die Verunreinigungen im nächsten Schritt beseitigt werden könnten.

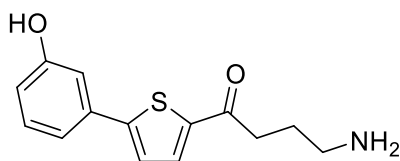


Schema 10: Vierte getestete Methode zur Einführung der Sulfonsäure-Gruppe.

Jedoch konnte in der FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung nicht das gewünschte Produkt isoliert werden. Es konnten lediglich Spuren des gewünschten Produkts mittels Massenspektrometrie gefunden werden. Daher wurde beschlossen, diese Methode nicht weiter fortzuführen.

Da sich die Synthese der Sulfonsäure **Schl36061** als besonders problematisch erwies und keine der zahlreichen Methoden zum gewünschten Produkt führte, wurde die Synthese der Sulfonsäure nicht weiter verfolgt und der Fokus auf anderweitige Derivatisierung der Biarylalkylcarbonsäurestruktur und die *in vitro* Testung der erhaltenen Verbindungen gelegt.

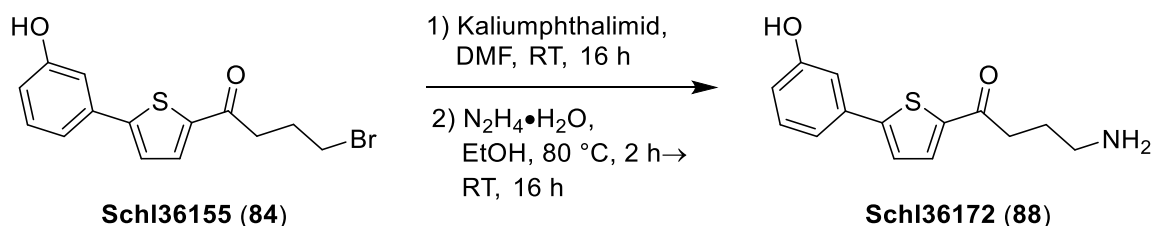
Eine weitere denkbare Modifizierung der Carbonsäurefunktionalität ist der Austausch dieser durch eine endständige Amino-Funktion. Dies würde eine interessante Verbindung ergeben, da die saure Funktionalität durch eine basische ersetzt werden würde.



Schl36172 (88)

Abbildung 34: Strukturformel des zu synthetisierenden Biarylalkylamins **Schl36172**.

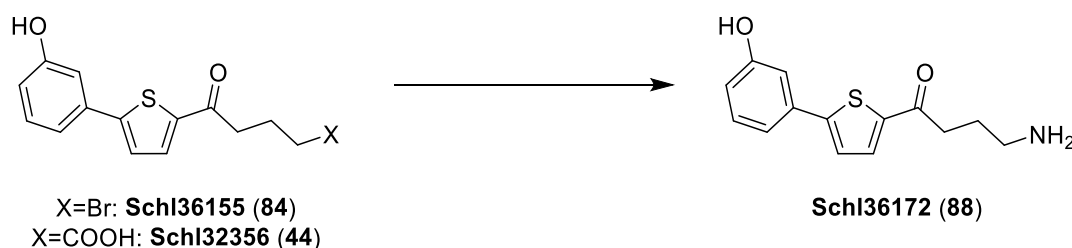
Zunächst wurde die Darstellung des Amins **Schl36172** über eine GABRIEL-Synthese nach der Methode von DU^[203] und BORELL^[204] erprobt (**Schema 11**). Diese Reaktion wurde ausgehend vom Biarylalkylbromid **Schl36155** durchgeführt, welches über Nacht mit Kaliumphthalimid bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das dadurch erzeugte Substitutionsprodukt wurde massenspektrometrisch bestätigt und ohne Aufarbeitung weiterverwendet.



Schema 11: GABRIEL-Synthese zur Darstellung des Biarylalkylamins **Schl36172**.

Anschließend wurde das Substitutionsprodukt mit Hydrazinmonohydrat versetzt, um das gewünschte Amin **Schl36172** zu erhalten. Jedoch konnte das gewünschte Produkt massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden, sodass die Reaktion erneut angesetzt wurde. Diesmal wurde ein ^1H -NMR-Spektrum vom Rohprodukt des Substitutionsprodukts gemessen. Durch dessen Auswertung konnte festgestellt werden, dass die Signale des Phthalimids nicht erkennbar waren. Dies führte zur Erkenntnis, dass sich das Substitutionsprodukt nicht gebildet hatte und daher die Folgereaktion nicht funktionieren konnte. Daraufhin wurden weitere Optimierungen für die Synthese desamins **Schl36172** durchgeführt. Diese sind in **Tabelle 5** ersichtlich.

Tabelle 5: Getestete Optimierungsbedingungen für die Synthese des Biarylalkylamins **Schl36172**.



Eintrag	X	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	Br	1) NaN_3 , DMF 2) $\text{P}(\text{OEt})_3$	1) $153\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	-
2	Br	1) NaN_3 , DMF 2) $\text{P}(\text{OEt})_3$	1) $80\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h	-
3	Br	1) NaN_3 , DMF:Toluol (1:1) 2) $\text{P}(\text{OEt})_3$	1) $110\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h	-
4	Br	1) NaN_3 , DMF:Toluol (1:1) 2) $\text{P}(\text{OEt})_3$, Toluol	1) $60\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h 2) RT, 16 h	-
5	COOH	1) DPPA, NEt_3 , Toluol 2) $^t\text{BuOH}$	1) $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h 2) $85\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h	-
6	COOH	1) Oxalylchlorid, DMF 2) NaN_3 , MeCN 3) $^t\text{BuOH}$	1) RT, 3 h 2) RT, 16 h 3) $85\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h	-

Weder die Route über ein Alkylazid (**Tabelle 5**, Eintrag 1-4) noch eine CURTIUS-Reaktion über ein Carbonsäureazid (**Tabelle 5**, Eintrag 5 und 6) führten zu dem gewünschten Produkt **Schl36172**. Bei den Routen über das Alkylazid konnte massenspektrometrisch in keinem Fall die Bildung des Alkylazids bestätigt werden, sodass die Ansätze verworfen wurden. Oftmals wurde massenspektrometrisch ein Molekülionenpeak bei 245 m/z gefunden, was auf das Eliminierungsprodukt **89** (**Abbildung 35**) hindeutet.

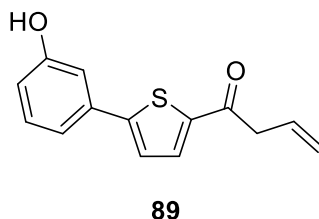


Abbildung 35: Vermutlich erhaltenes Produkt bei der Synthese des Biarylalkylamins **Schl36172**.

Da sich die Synthese des Biarylalkylamins **Schl36172** ähnlich wie die der entsprechenden Sulfonsäure mit mannigfachen Methoden nicht realisieren ließ, wurde im weiteren Verlauf die gezielte Optimierung der effizienter darstellbaren Carbonsäureamide dem Austausch der Carbonsäure vorgezogen.

4.3.2. *In vitro*-Testung freier Carbonsäuren und *N,N*-Diethylamide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe

Die in **Abbildung 36** gezeigten Ausgangssubstanzen wurden durch P. MÄDER nach Derivatisierung des Substituenten am Phenylring und Variation der Kettenlänge als die besten vier Derivate der Biarylalkylcarbonsäure-Serie beschrieben.^[193,194]

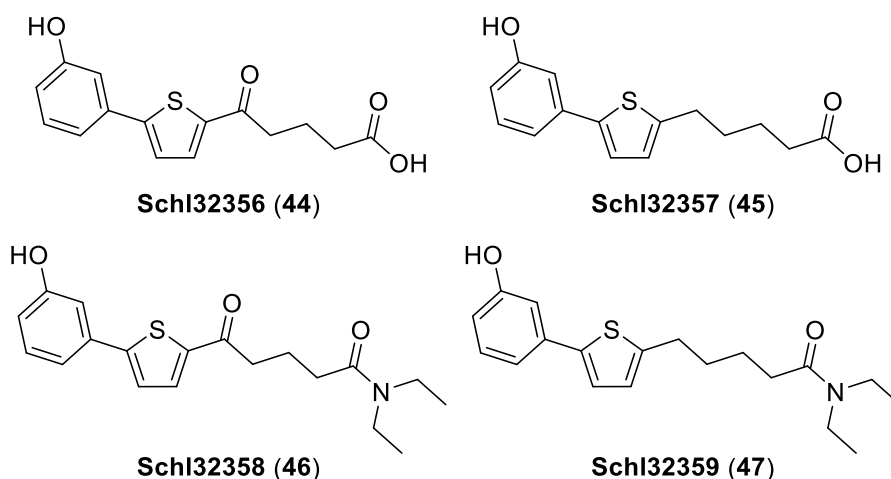


Abbildung 36: Strukturen der vier besten Biarylalkylcarbonsäure-Derivate aus vorausgegangenen Arbeiten,^[193,194] die bei dieser Arbeit als Ausgangssubstanzen dienen.

Demnach übten beide Carbonsäuren **Schl32356** und **Schl32357** bei 25 μM einen letalen Effekt auf die Schistosomen aus. Eiproduktion und Paarungsstabilität der Würmer wurden stark beeinträchtigt, zudem konnten Darmdilatation und Tegumentschäden der Würmer beobachtet werden. Die genannten Phänotypen konnten ebenfalls bei 10 μM Substanzkonzentration beobachtet werden, jedoch trat keine letale Wirkung auf die Schistosomen mehr auf. Die Intensität der beobachteten Phänotypen unterschied sich kaum bei beiden Substanzen, sodass die Keto-Carbonylgruppe als nicht essenziell erschien. Die *N,N*-Diethylamide **Schl32358** und **Schl32359** zeigten ebenfalls eine sehr gute antischistosomale Aktivität bis zu 10 μM . Die Substanzen wirkten zwar bei höheren Substanzkonzentrationen nicht letal auf die Würmer, zeigten jedoch vergleichbare Effekte zu denen der Carbonsäuren **Schl32356** und **Schl32357**.^[193,194]

Da es sich bei diesen vier Substanzen um die Ausgangsverbindungen der vorliegenden Arbeit handelt, wurden diese Verbindungen erneut dargestellt, um bei den *in vitro* Testungen, zusätzlich zur Praziquantel-Kontrolle, als Positivkontrolle zu dienen. Zudem sollten bei wirksamen Verbindungen die Phänotypen mit denen der Ausgangssubstanzen verglichen werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Überraschenderweise konnten die beschriebenen Phänotypen bei den gegebenen Konzentrationen dieser Substanzen nicht vollständig reproduziert werden. Lediglich bei der Testung des *N,N*-Diethylcarbonsäureamids ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl32359** konnte bei einer Konzentration von 10 μM eine nahezu vollständige Reduktion (95 %) der Eiproduktion nach 72 h Inkubationszeit festgestellt

werden (**Abbildung 37**). Für das entsprechende Amid mit Keto-Carbonylgruppe **Schl32358** konnte erst ab einer Substanzkonzentration von 25 μM eine signifikante Reduktion der Eiproduktion beobachtet werden. Andere Phänotypen blieben für diese Substanzen jedoch aus.

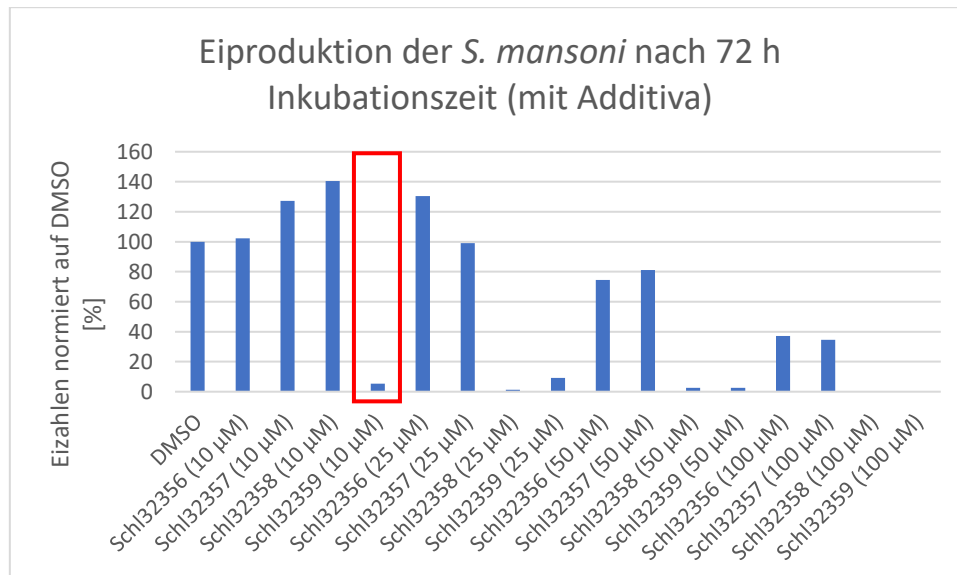


Abbildung 37: Reduktion der Eiproduktion bei Inkubation der *S. mansoni* mit den Verbindungen **Schl32356**, **Schl32357**, **Schl32358** und **Schl32359** mit Additiva im Medium. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. In der Abbildung ist nur die normierte Eizahl nach 72 h zu sehen. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Für *in vitro*-Experimente dieser Art werden dem Medium stets verschiedene Additiva (ABAM, NCS und HEPES) zugesetzt. Im Vergleich zu den bei P. MÄDER beschriebenen Experimenten wurden in dieser Arbeit Additiva anderer Hersteller verwendet. Daher wurde die Wirkung der Substanzen auf die Würmer getestet, wenn keine Additiva dem Medium zugesetzt wurden. Auch hier zeigte das *N,N*-Diethylcarbonsäureamid ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl32359** eine nahezu vollständige Reduktion der Eiproduktion (98 %) ab einer Substanzkonzentration von 10 μM (**Abbildung 38**). Interessanterweise wurde beim *N,N*-Diethylcarbonsäureamid mit Keto-Carbonylgruppe **Schl32358** ebenfalls eine signifikante Eizahl-reduzierende Wirkung (86 %) bei 10 μM festgestellt. Allerdings konnten die anderen beschriebenen Phänotypen nicht beobachtet werden.

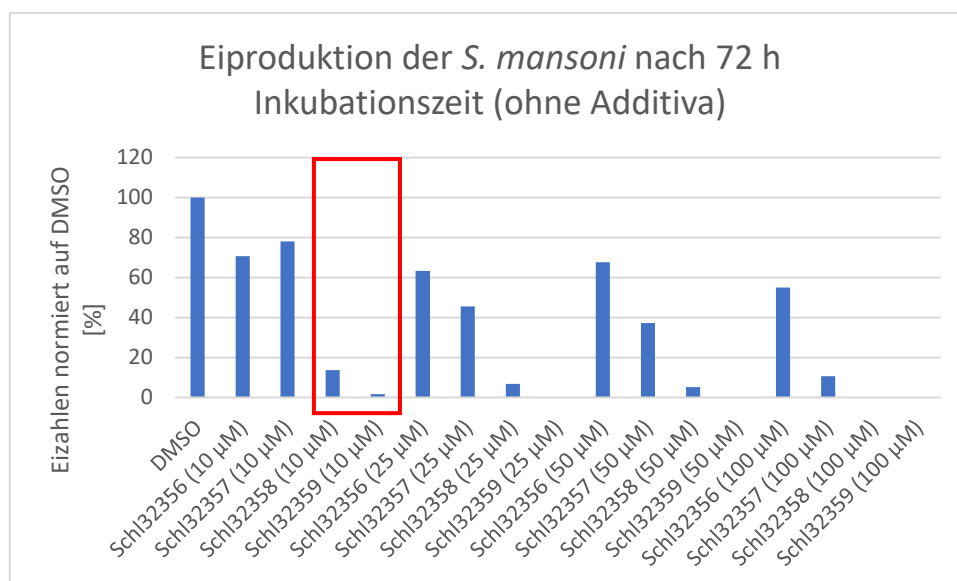


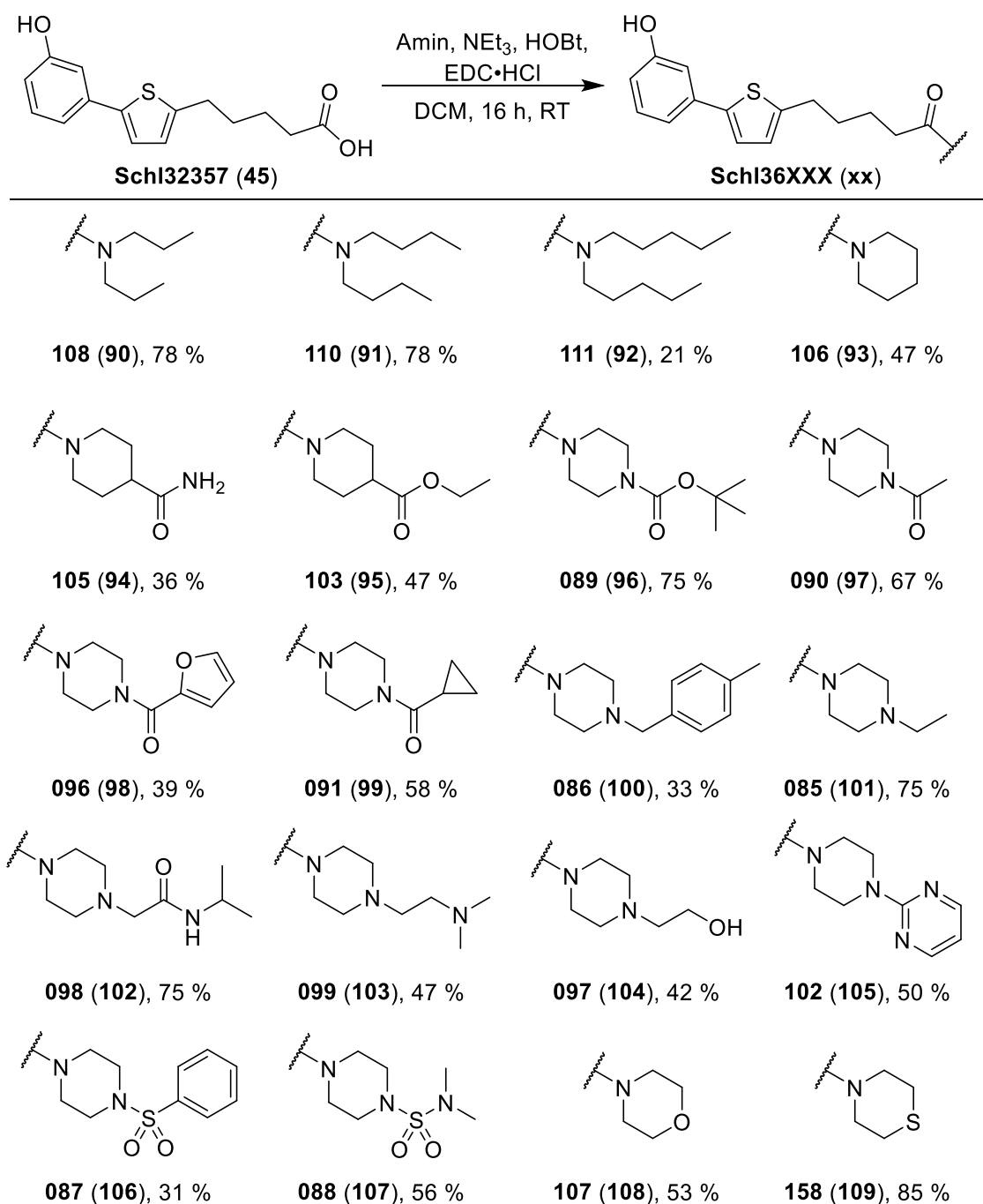
Abbildung 38: Reduktion der Eiproduktion bei Inkubation der *S. mansoni* mit den Verbindungen **Schl32356**, **Schl32357**, **Schl32358** und **Schl32359** ohne Additiva im Medium. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. In der Abbildung ist nur die normierte Eizahl nach 72 h zu sehen. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Bis dato ist nicht bekannt, was zu den Diskrepanzen zwischen den vorherigen und aktuellen Resultaten geführt hat. Da bei allen Experimenten frisch eingewogene Substanzen verwendet wurden, kann eine Verunreinigung oder Zersetzung der Substanzen in DMSO ausgeschlossen werden. Die neu ermittelten Daten dieser Substanzen wurden dreimal an unterschiedlichen Tagen mit unterschiedlichen Wurmchargen erhoben und waren reproduzierbar. Daher wurde beschlossen, weiterhin mit der Synthese weiterer Biarylalkylcarbonsäure-Derivate fortzufahren, wobei die neu ermittelten Daten als neuer Ausgangspunkt betrachtet wurden.

4.3.3. Synthese der Carbonsäureamide

Bei der *in vitro*-Testung der in der Masterarbeit hergestellten Derivate zeigte das Methylsulfonylpiperazin-Derivat ohne die Keto-Carbonylgruppe **Schl36050** im Gegensatz zum analogen Derivat mit der Keto-Carbonylgruppe **Schl36016** eine antischistosomale Aktivität bei 25 µM. Aufgrund dieses Resultats wurde beschlossen, alle in der Masterarbeit synthetisierten Carbonsäureamide mit der Keto-Carbonylgruppe auch ohne besagte Gruppe darzustellen und *in vitro* zu testen. Die Synthese dieser Carbonsäureamide wurde ausgehend von der Carbonsäure **Schl32357** über

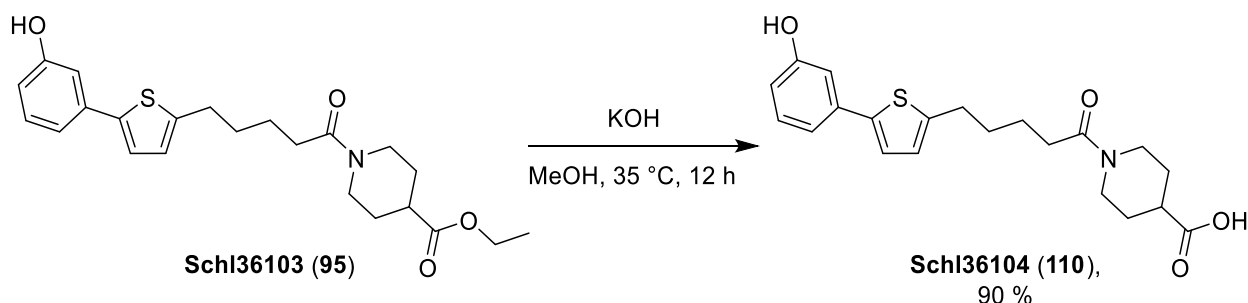
eine Kupplungsreaktion mit Hilfe von HOBt und EDC•HCl durchgeführt. **Schema 12** zeigt die dargestellten Carbonsäureamide.



Schema 12: Dargestellte Carbonsäureamide ohne die Keto-Carbonyl-Funktionalität.

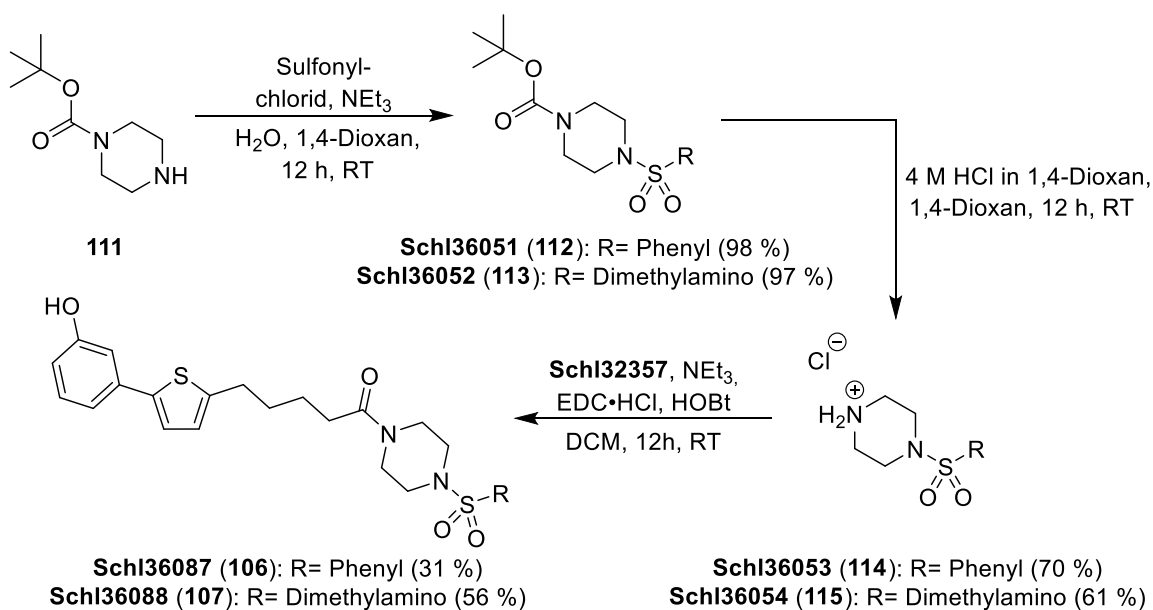
Die Synthese der Carbonsäureamide über eine EDC/HOBt Kupplungsreaktion verlief problemlos und im Vergleich zu den analogen Derivaten ohne Keto-Carbonylfunktion mit ähnlichen oder besseren Ausbeuten. Eine mögliche Erklärung für die erhöhten Ausbeuten könnte die Verwendung eines reineren Eduktes sein.

Das Piperidincarbonsäureethylester-Derivat **Schl36103** wurde anschließend noch verseift, um die anthelminthische Aktivität des freien Piperidincarbonsäure-Derivats **Schl36104** zu erfassen (**Schema 13**). Die Reaktion verlief reibungslos mit 90 % Ausbeute.



Schema 13: Verseifung des Piperidin-Carbonsäureethylester-Derivates ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36103**.

Bei dem *N,N*-Dimethylaminosulfonylpiperazin-Derivat **Schl36088** und dem Phenylsulfonyl-Piperazin-Derivat **Schl36087** musste zunächst das zu kuppelnde Amin hergestellt werden. Dies erfolgte nach der in der Masterarbeit^[199] beschriebenen Methode (**Schema 14**). Zunächst wurde das Boc-geschützte Piperazin mit dem entsprechenden Sulfonylchlorid in nahezu quantitativen Ausbeuten umgesetzt. Die nachfolgenden Boc-Entschützungen mit Ausbeuten zwischen 61-70 % lieferte die gewünschten Piperazin-Derivate **Schl36053** und **Schl36054**, welche in der darauffolgenden EDC/HOBt Kupplung Verwendung fand.

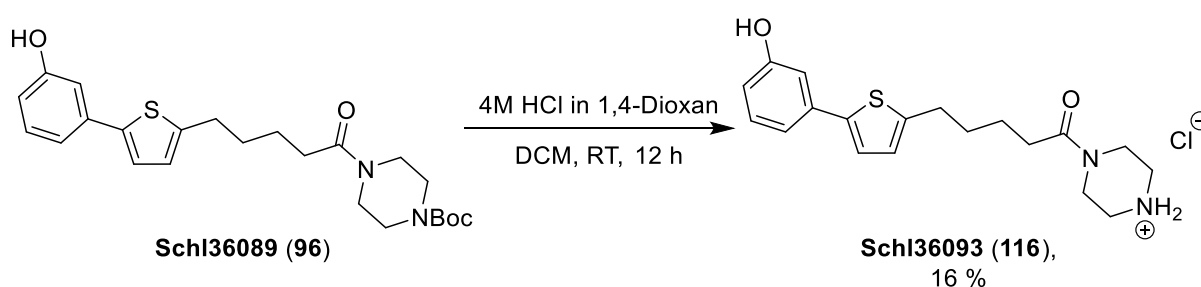


Schema 14: Synthese des Phenylsulfonylpiperazin-Derivates **Schl36087** und des Dimethylaminosulfonylpiperazin-Derivates **Schl36088**.

Ein Grund für die mäßigen Ausbeuten könnte sein, dass beim Absaugen und Waschen des ausgefallenen Produkts aus der Reaktionslösung mit 1,4-Dioxan etwas Substanz in Lösung gegangen ist. Aufgrund der ausreichenden Menge und Reinheit des erhaltenen Produkts wurde auf eine weitere Bearbeitung der Mutterlauge verzichtet.

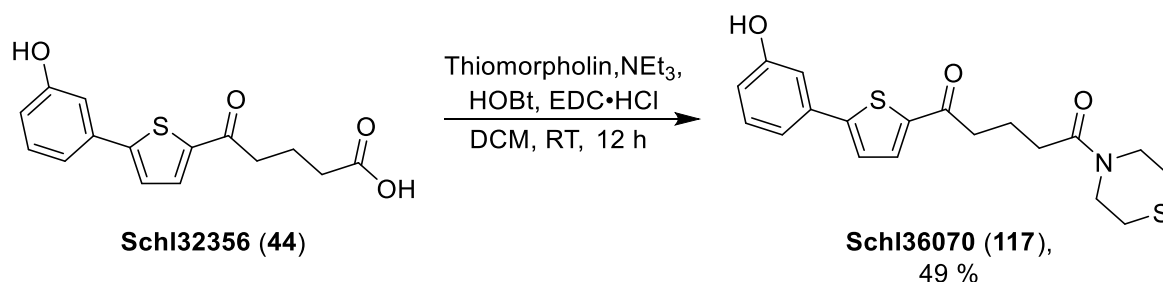
Bei der darauffolgenden Reaktion wurden die hergestellten Piperazine mit Hilfe von EDC/HOBt an die Carbonsäure ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl32357** gekuppelt. Die Derivate wurden mit einer Ausbeute von 31 % für das Phenylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36087** und 56 % für das *N,N*-Dimethylaminosulfonylpiperazin-Derivat **Schl36088** gewonnen.

Boc-geschütztes Piperazin wurde ebenfalls direkt an die Carbonsäure ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl32357** mittels HOBt und EDC mit 75 % Ausbeute gekuppelt. Das entsprechende Produkt **Schl36089** wurde anschließend mit 4 M HCl in 1,4-Dioxan mit einer Ausbeute von 16 % entschützt (**Schema 15**). Die schlechte Ausbeute kann hier ebenfalls dadurch erklärt werden, dass sich das Produkt gut in 1,4-Dioxan gelöst hatte und nicht vollständig ausgefallen ist.



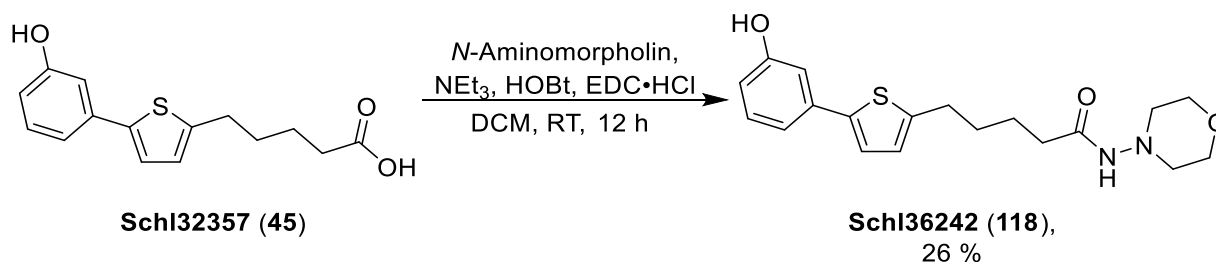
Schema 15: Synthese des freien Piperazin-Derivats ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36093** ausgehend vom Boc-geschützten Derivat **Schl36089**.

Im Rahmen der Synthese der Piperazid-Derivate ohne Keto-Carbonylgruppe wurde das zweite Stickstoffatom der Piperazin-Struktur zunächst gegen ein Sauerstoff-Atom ausgetauscht, was zum Morpholid-Derivat **Schl36107** führte (**Schema 12**). Das analoge Thiomorpholid-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36158** wurde in einer Ausbeute von 85 % erhalten (**Schema 12**). Im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Derivaten wurde das Thiomorpholid mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36070** nicht bereits in der Masterarbeit hergestellt, weshalb dessen Synthese in einer Ausbeute von 49 % nachgeholt wurde (**Schema 16**).



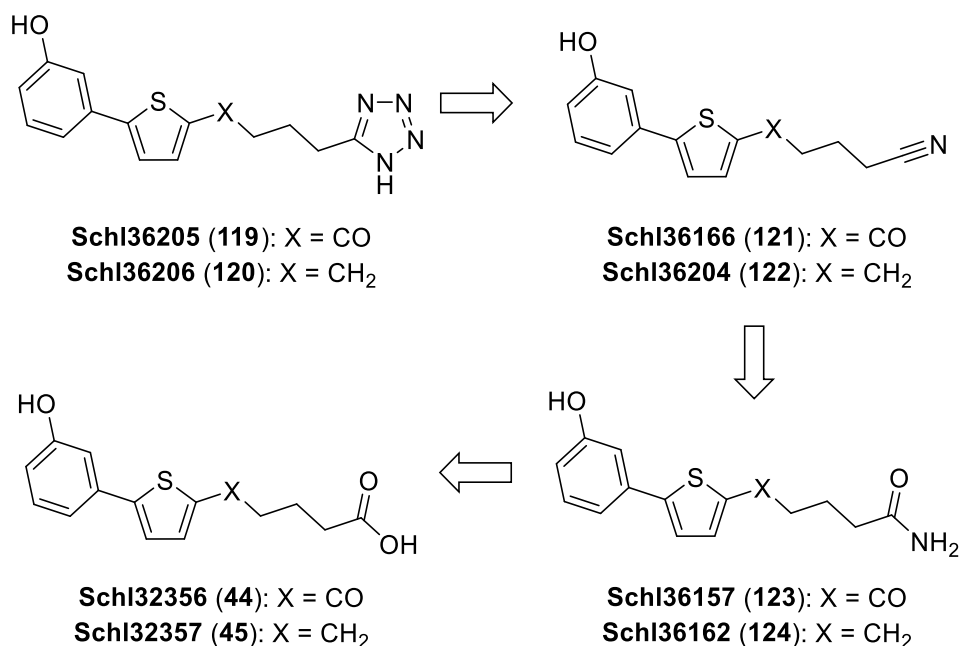
Schema 16: Synthese des Thiomorpholin-Derivates mit Keto-Carbonylgruppe **SchI36070**.

Eine weitere interessante Struktur ergab sich aus der Kupplung der Biarylalkylcarbonsäure **SchI32357** mit *N*-Aminomorpholin (**Schema 17**). Die Reinigung des Produkts erforderte mehrere Säulenchromatographien, weshalb das Produkt lediglich mit einer Ausbeute von 26 % erhalten werden konnte.



Schema 17: Kupplung des *N*-Aminomorpholins an die Biarylalkylcarbonsäure ohne Keto-Carbonylgruppe **SchI36242**.

Die Biarylalkylcarbonsäuren wurden ursprünglich vor dem Hintergrund entwickelt, die schistosomale AR zu hemmen (siehe Kapitel 2, S.25). Die Carbonsäure-Gruppe sollte dabei die für eine Hemmung dieses Enzyms essenzielle acide Gruppe darstellen. Aufgrund der Bioisosterie der Tetrazol-Gruppe zu einer Carbonsäure-Gruppe wurde letztere durch ein Tetrazol ausgetauscht. Die geplante Retrosynthese ist in **Schema 18** dargestellt.

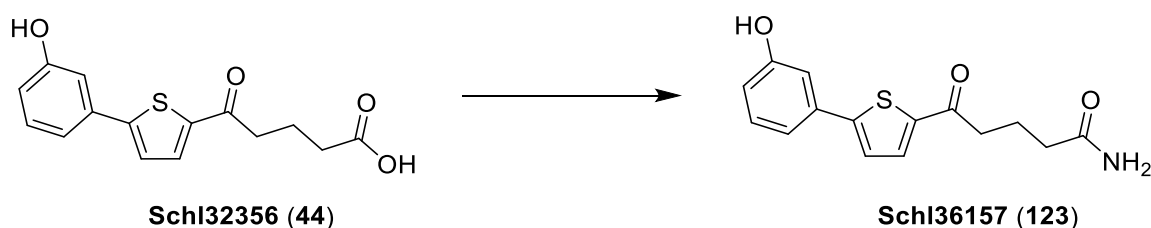


Schema 18: Retrosynthese zum Tetrazol-Derivat mit und ohne Keto-Carbonylgruppe ausgehend vom jeweiligen Carbonsäure-Derivat **Schl32356** und **Schl32357**.

Ausgehend von der Carbonsäure mit Keto-Gruppe **Schl32356** oder ohne Keto-Gruppe **Schl32357** wurden die entsprechenden freien Carbonsäureamide **Schl36157** und **Schl36162** dargestellt. Eine anschließende Dehydratisierung zu den entsprechenden Nitrilen **Schl36166** und **Schl36204** und Umsetzung mit NaN₃ sollte zu den gewünschten Tetrazolen **Schl36205** und **Schl36206** führen.

Zunächst sollte das Carbonsäureamid mit der Keto-Carbonylgruppe **Schl36157** durch die *in situ* Umsetzung der Carbonsäure **Schl32356** zu einem Säurechlorid und anschließender Zugabe von Ammoniak dargestellt werden. Hierzu wurde die Carbonsäure zunächst mit 1.5 eq. Oxalylchlorid in Toluol gelöst und anschließend 2.5 h auf 114 °C erhitzt (**Tabelle 6**, Eintrag 1). Das somit generierte Säurechlorid wurde mit Ammoniak in THF umgesetzt, um so das gewünschte Carbonsäureamid **Schl36157** zu erhalten. Mit dieser Methode konnten jedoch nur Spuren des gewünschten Carbonsäureamids **Schl36157** mittels Massenspektrometrie ermittelt werden.

Tabelle 6: Optimierungsbedingungen der Synthese des Carbonsäureamids **Schl36157** aus der entsprechenden Carbonsäure mit Keto-Carbonylgruppe **Schl32356**.



Eintrag	1. Schritt zum Säurechlorid			2. Schritt zum Amid		Ausbeute
	Reagenzien	T [°C]	t [h]	Reagenzien	t [h]	
1	Oxalylchlorid (1.5 eq.), Toluol	115	2.5	Ammoniak, THF	10 min	-
2	Oxalylchlorid (3.5 eq.), DMF, Toluol	115	1	Ammoniak, THF	16	-
3	Oxalylchlorid (3.5 eq.), DMF, Toluol	115	5	Ammoniak, THF	23	-
4	Thionylchlorid (3.5 eq.), DMF, Toluol	115	2	Ammoniak, THF	23	-
5	Oxalylchlorid (3.5 eq.), DMF, DCM	RT	19	Ammoniak, THF	96	-
6	Oxalylchlorid (13.8 eq.), DMF, DCM	RT	6.5	Ammoniak, DCM	18	32 %

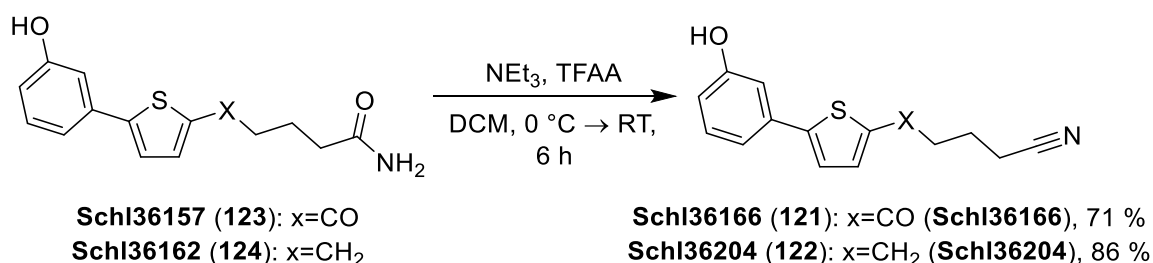
Die Reaktion wurde unter gleichen Reaktionsbedingungen wiederholt, jedoch wurde beim ersten Reaktionsschritt, der Reaktion zum Carbonsäurechlorid, DMF als Katalysator hinzugegeben (**Tabelle 6**, Eintrag 2). Dabei wurde die Reaktionszeit des ersten Schrittes von 2.5 h auf 1 h verkürzt. Auch mit dieser Methode konnten jedoch nur Spuren des gewünschten Produkts mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Die Vermutung lag nahe, dass die Reaktionszeit von 1 h bei der Bildung des Säurechlorids zu gering war, sodass bei einem erneuten Ansatz die Reaktionsbedingungen gleich gehalten wurden und die Reaktionszeit des ersten Schrittes auf 5 h und die des zweiten Reaktionsschritts von 16 h auf 23 h erhöht wurde

(**Tabelle 6**, Eintrag 3). Jedoch konnte das gewünschte Produkt auch mit dieser Methode nicht in genügender Ausbeute erhalten werden.

Da angenommen wurde, dass die Bildung des Säurechlorids den problematischen Schritt darstellte, wurde das Chlorierungsreagenz Oxalylchlorid durch Thionylchlorid ersetzt (**Tabelle 6**, Eintrag 4). Die Reaktionsdauer zur Bildung des Säurechlorids wurde hier aus den vorigen Methoden gemittelt (2 h). Auch hier konnten nur Spuren des gewünschten Carbonsäureamids **Schl36157** mittels Massenspektrometrie gefunden werden, sodass auch dieser Ansatz verworfen wurde.

Im nächsten Ansatz wurde erneut Oxalylchlorid verwendet, das Lösungsmittel Toluol im ersten Reaktionsschritt jedoch durch DCM ersetzt (**Tabelle 6**, Eintrag 5). Dabei wurde die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur erniedrigt und die Reaktionszeit des zweiten Schrittes deutlich erhöht. Diese Methode führte jedoch ebenfalls nicht zum Ziel. Als Letztes wurde die eben beschriebene Methode wiederholt, jedoch die Menge an Oxalylchlorid von 3.5 eq. auf 19 eq. deutlich erhöht (**Tabelle 6**, Eintrag 6). Diese Methode führte mit einer Ausbeute von 32 % zum gewünschten Carbonsäureamid mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36157**. Unter diesen Bedingungen konnte ebenfalls das entsprechende Carbonsäureamid ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36162** mit einer Ausbeute von 71 % erhalten werden.

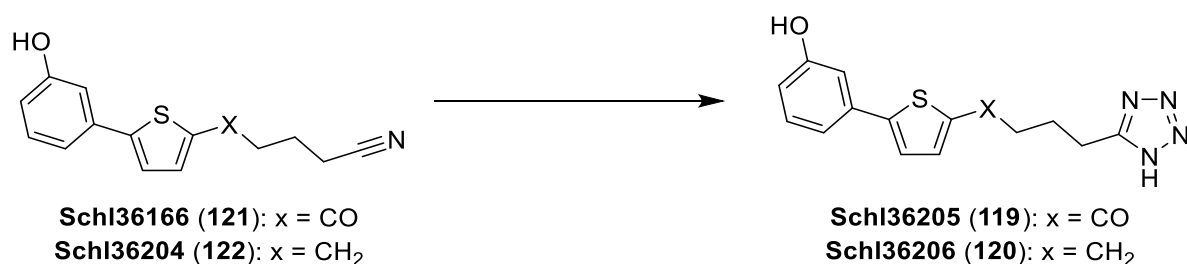
Die Dehydratisierung des Carbonsäureamids mit und ohne Keto-Carbonylgruppe (**Schl36157** und **Schl36162**) zu den entsprechenden Nitrilen **Schl36166** und **Schl36204** verlief problemlos nach einer Vorschrift von LUXENBURGER^[205] (**Schema 19**). Hier konnten Ausbeuten von 71 % für das Nitril mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36166** und 86 % für das Nitril ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36204** erzielt werden.



Schema 19: Synthese des Nitrils mit und ohne Keto-Carbonylgruppe (**Schl36166** und **Schl36204**) ausgehend von den entsprechenden Carbonsäureamiden **Schl36157** und **Schl36162**.

Bei der Tetrazolsynthese mit und ohne Keto-Carbonylgruppe wurde zunächst nach einer Vorschrift von ZANG^[206] vorgegangen (**Tabelle 7**, Eintrag 1). Nach 4.5 h wurde bei beiden Derivaten kein Umsatz beobachtet. Auch die Zugabe der LEWIS-Säure AlCl_3 und eine verlängerte Reaktionszeit von 16 h brachten keine Verbesserung (**Tabelle 7**, Eintrag 2).

Tabelle 7: Optimierungsschritte zur Synthese von den Tetrazol-Derivaten mit (**Schl36205**) und ohne Keto-Carbonylgruppe (**Schl36206**) ausgehend von den entsprechenden Nitrilen (**Schl36166** und **Schl36204**).



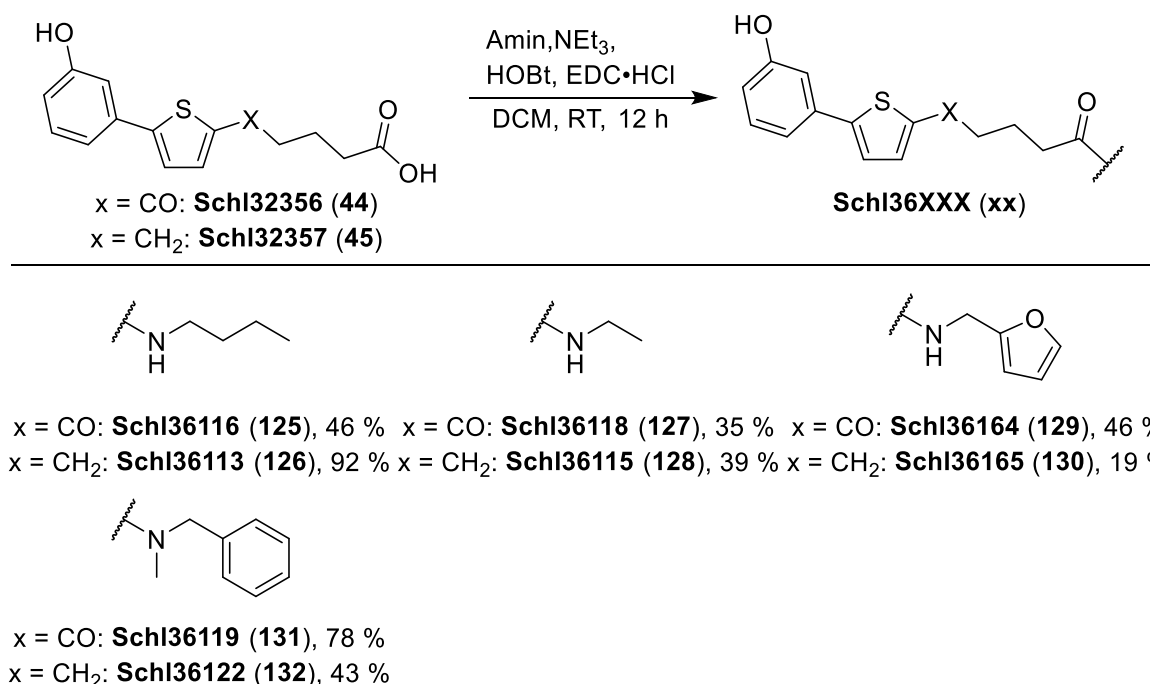
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	NaN_3 , NH_4Cl , DMF, 100 °C, 4.5 h	-
2	NaN_3 , NH_4Cl , AlCl_3 , DMF, 100 °C, 16 h	-
3	NaN_3 , $\text{NEt}_3\cdot\text{HCl}$, DMF, MW, 130 °C, 2 h	x = CO: 16 % x = CH ₂ : 35 %

Als Nächstes wurde ein Ansatz in der Mikrowelle gestartet. Hierzu wurde die Carbonsäure mit NaN_3 und $\text{NEt}_3\cdot\text{HCl}$ in DMF versetzt und zwei Stunden bei 130 °C unter Mikrowellenstrahlung erhitzt. Nach erfolgreicher Aufarbeitung des Reaktionsansatzes konnte das gewünschte Produkt in guter Reinheit aber schlechten Ausbeuten von 16 % (Tetrazol mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36205**) und 35 % (Tetrazol ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36206**) erhalten werden (**Tabelle 7**, Eintrag 3).

Insgesamt gestaltete sich die Synthese der beiden Tetrazol-Derivate als zeitintensiv. Zwei der drei Reaktionsschritte mussten optimiert werden, es wurden jedoch ausreichende Mengen an gewünschtem Produkt erhalten. Das Tetrazol-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36205** konnte mit einer Ausbeute von 4 % über alle drei Stufen erhalten werden, das entsprechende Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36206** führte zu höheren Ausbeuten in jeder Stufe. Somit konnte dieses Produkt mit einer Ausbeute von 21 % über alle drei Stufen erhalten werden.

Bei der Betrachtung der bisher hergestellten Carbonsäureamide fällt auf, dass es sich ausschließlich um symmetrisch *N,N*-disubstituierte Amide handelt. Aufgrund dessen

wurden mittels EDC/HOBt-Kupplung ebenfalls monosubstituierte und unsymmetrisch substituierte Carbonsäureamide hergestellt (**Schema 20**).

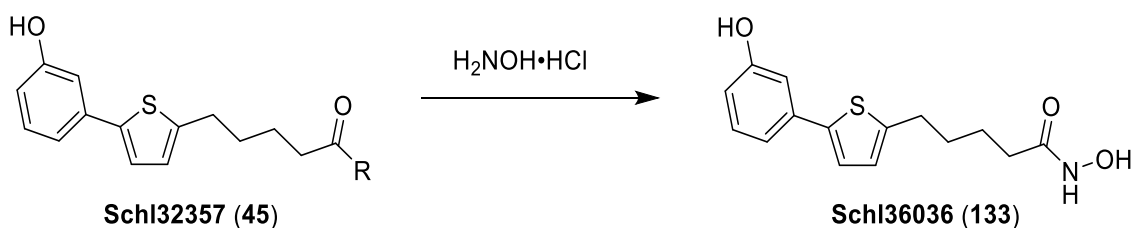


Schema 20: Synthese der monosubstituierten und der unsymmetrisch substituierten Carbonsäureamide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe.

Die Synthese dieser Carbonsäureamide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe verlief problemlos, wobei Ausbeuten zwischen 19 % (Methylfuranoyl-Carbonsäureamid ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36165**) und 92 % (*n*-Butyl-Carbonsäureamid ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36113**) erzielt wurden.

Im Zuge der Masterarbeit wurde bereits begonnen, das Hydroxamsäurederivat aus der Carbonsäure darzustellen. Es wurden zahlreiche Methoden ausprobiert, die nicht zum Ziel geführt hatten.^[199] Die Reaktionsoptimierungen wurden im Rahmen der Dissertation weiterverfolgt. Da in der Regel mit dem Carbonsäure-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl32357** bessere Ergebnisse bei der Synthese der Carbonsäureamide und des Tetrazols zu erzielen waren, wurde für alle weiteren Optimierungen die Carbonsäure ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl32357** verwendet.

Tabelle 8: Optimierungsbedingungen zur Herstellung der Hydroxamsäure ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36036** ausgehend von der entsprechenden Carbonsäure **Schl32357**.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	Hydroxylamin, DCC, MeCN, RT, 16 h	-
2	Hydroxylamin, DCC, MeCN, 60 °C, 16 h	-
3	Hydroxylamin, EDC·HCl, HOBT, DCM, RT, 16 h	
4	Hydroxylamin, Ethylchloroformiat, <i>N</i> -Methylmorpholin, Et ₂ O, 0 °C → RT	
5	1) Thionylchlorid, Toluol, 114 °C, 5 h 2) Hydroxylamin, THF/H ₂ O	-
6	1) Oxalylchlorid, DMF, DCM, RT, 2 h 2) <i>O</i> -Benzylhydroxylamin, NEt ₃ , DCM, RT, 16 h 3) Pd/C, H ₂ , MeOH, RT, 2 d	18 %

Für diese Reaktion wurden verschiedene Kupplungsreagenzien wie DCC^[207] (**Tabelle 8**, Eintrag 1 und 2) und EDC/HOBt (**Tabelle 8**, Eintrag 3) verwendet oder aber eine *in situ* Darstellung eines gemischten Anhydrids durch Chlorameisensäureethylester^[208] erprobt. Keine dieser Methoden führte jedoch zur gewünschten Hydroxamsäure **Schl36036**.

Anschließend wurde versucht, die Carbonsäure über ein Carbonsäurechlorid zu aktivieren. Wie bereits bei der Darstellung der primären Carbonsäureamide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36157** und **Schl36162** gelang dies nicht durch die Umsetzung mit Thionylchlorid (**Tabelle 8**, Eintrag 5), sondern durch Oxalylchlorid bei Raumtemperatur (**Tabelle 8**, Eintrag 6). Bei diesem Ansatz wurde anstatt Hydroxylamin Hydrochlorid *O*-Benzyl-geschütztes Hydroxylamin verwendet. Dieser Ansatz führte zunächst zur gewünschten *O*-Benzyl-geschützten Hydroxamsäure **Schl36038** (**Abbildung 39**) mit guten Ausbeuten von 72 %.

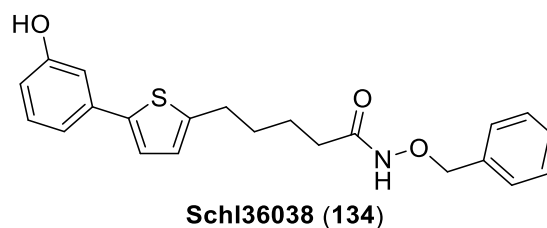
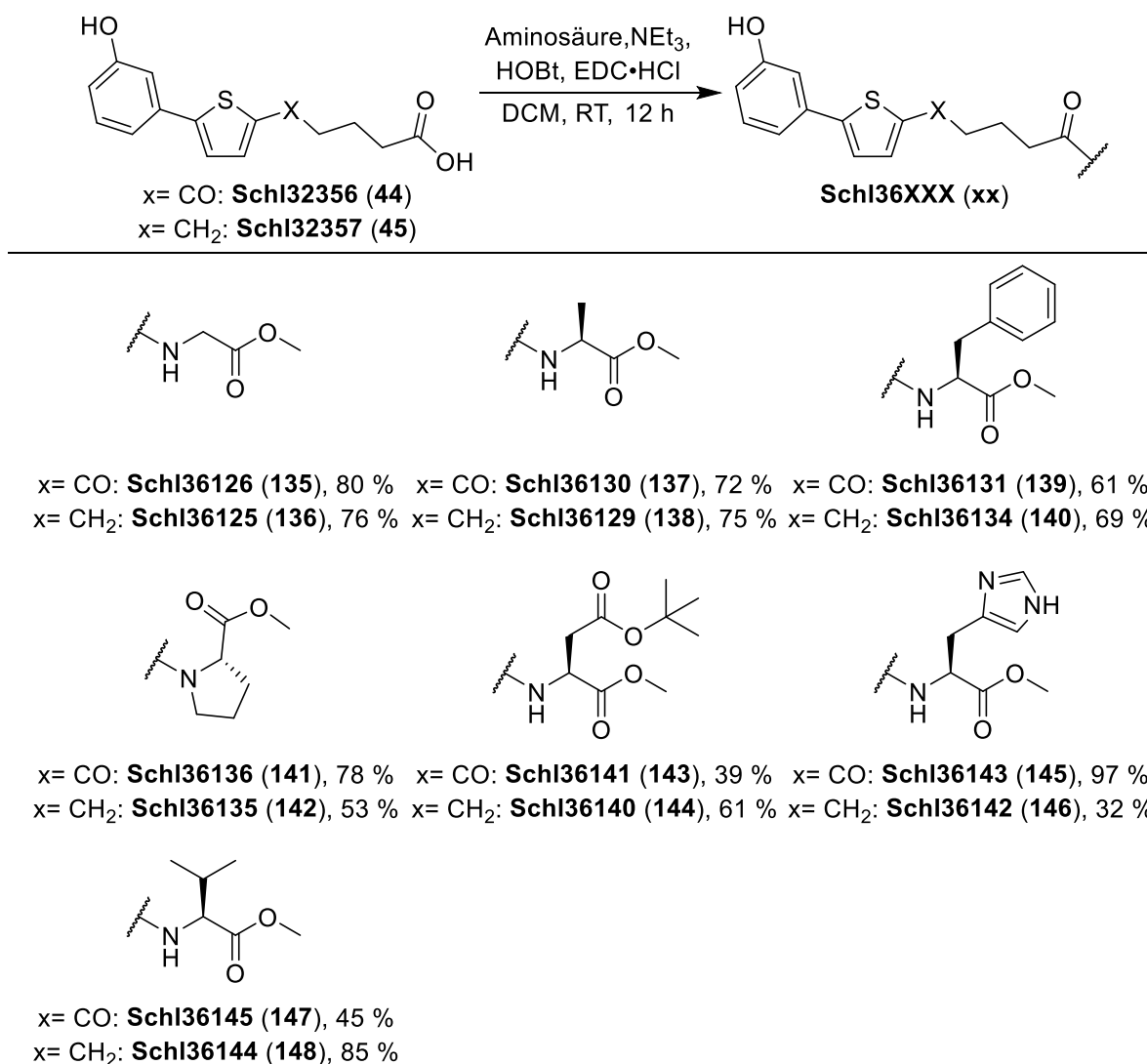


Abbildung 39: Zwischenprodukt der Hydroxamsäuresynthese.

Die anschließende Entschützung durch katalytische Hydrierung führte mit einer Ausbeute von 25 % zur gewünschten Hydroxamsäure. Durch diese Methode konnte die Hydroxamsäure **Schl36036** über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 18 % rein dargestellt werden.

Im physiologisch aktiven Tegument der Schistosomen wurden Glucose-Transporter und der Aminosäuretransporter SPRM1lc entdeckt.^[18–21] Dies zeigt, dass die Schistosomen in der Lage sind, Nahrung über multiple Wege aufzunehmen. Zum einen können sie die Nahrungsaufnahme über den Mundsaugnapf vornehmen, zum anderen über das Tegument.^[18–21] Um zu versuchen, die Substanzaufnahme zu optimieren, wurden demzufolge Aminosäuren an die Carbonsäuren mit und ohne die Keto-Carbonylgruppe **Schl32356** und **Schl32357** mittels der bekannten EDC/HOBt Methode gekuppelt (**Schema 21**). Es wurden die entsprechenden Aminosäuremethylester verwendet, um die mögliche Nebenreaktion der Aminosäure mit sich selbst zu vermeiden. Dadurch konnten verschiedene Aminosäureester mit den Carbonsäuren mit und ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl32356** und **Schl32357** mit Ausbeuten zwischen 32 % und 97 % verknüpft werden. Beim Histidinmethylester-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36142** wurde mit 32 % mit Abstand die niedrigste Ausbeute erhalten. Aufgrund des basischen Histidin-Rests eluierte die Substanz trotz Zugabe von Triethylamin zum Laufmittel über einen sehr langen Zeitraum in stark verdünnten Fraktionen. Die DC-Kontrollen zeigten eine sehr schwache Fluoreszenzlöschung, sodass die Vermutung besteht, dass die säulenchromatographische Reinigung zu früh abgebrochen wurde. Beim Histidinmethylester-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe wurden die Fraktionen höher konzentriert auf die DC-Karten aufgetragen, um dieses Problem zu beheben. Dadurch konnte eine Ausbeute von 97 % erhalten werden.

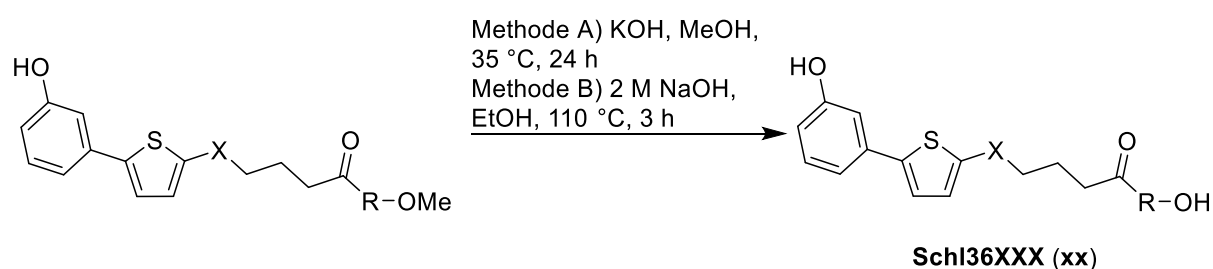


Schema 21: Übersicht der erhaltenen Aminosäuremethylester-Derivate ausgehend von den entsprechenden Carbonsäurederivaten mit und ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl32356** und **Schl32357**.

Eine anschließend durchgeführte Verseifung lieferte dann die freien Aminosäure-Derivate. Für diese Reaktion wurden zwei verschiedene Methoden verwendet. Im ersten Fall wurde der Ester in Methanol suspendiert und bei 35 °C KOH-Plätzchen hinzugegeben.^[209] Diese Methode benötigte für eine vollständige Umsetzung jedoch eine Reaktionszeit von 24 h. Im zweiten Fall wurde der Ester in Ethanol suspendiert und 2 M NaOH-Lösung hinzugegeben. Hier wurde der Ansatz auf 110 °C erhitzt, was zu einer Verkürzung der Reaktionszeit auf 3 h führte. **Tabelle 9** zeigt die verseiften Aminosäuren und die verwendete Methode. Die Verseifung des Histidinmethylesters ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36148** verlief mit einer schlechten Ausbeute von 15 %. Dies ist damit zu erklären, dass das Ausfällen des Produkts aufgrund des basischen Histidin-Restes und der sauren Carbonsäurefunktionalität nur bedingt

möglich war. Das Produkt war sehr leicht wasserlöslich, sodass durch das Waschen des Feststoffes ein erheblicher Anteil des Produkts in Lösung gegangen ist. Aufgrund seines zwitterionischen Charakters konnte das Produkt jedoch nicht säulenchromatographisch gereinigt werden, sodass die Verluste beim Waschvorgang unumgänglich waren.

Tabelle 9: Verseifung der Aminosäuremethylester.



Eintrag	Substanzbezeichnung		X	R	Methode	Ausbeute
	Produkt					
1	128	(149)	CO	Gly	A	58 %
2	127	(150)	CH ₂	Gly	A	55 %
3	132	(151)	CO	Ala	A	44 %
4	124	(152)	CH ₂	Ala	B	58 %
5	133	(153)	CO	Phe	A	70 %
6	139	(154)	CH ₂	Phe	B	43 %
7	138	(155)	CO	Pro	A	46 %
8	137	(156)	CH ₂	Pro	B	73 %
9	147	(157)	CO	Asp	A	17 %
10	146	(158)	CH ₂	Asp	B	42 %
11	148	(159)	CH ₂	His	A	15 %
12	150	(160)	CO	Val	A	81 %
13	149	(161)	CH ₂	Val	B	73 %

Die bereits oben beschriebenen Schwierigkeiten mit dem Histidin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36148** wurden ebenfalls für das entsprechende Derivat mit Keto-Carbonylgruppe beobachtet. Jedoch war dieses Produkt wesentlich besser wasserlöslich, sodass selbst geringe Mengen Lösungsmittel beim Waschen ausreichen, um das Produkt aus der Fritte zu lösen. Es wurde auch kein geeignetes Lösungsmittel zur Umkristallisation gefunden. Daher wurde auf dieses Derivat vorerst

verzichtet und auf die *in vitro*-Ergebnisse gewartet. Die Verseifung erwies sich bei den anderen Verbindungen als problemlos. So konnten Ausbeuten von 15 % - 81 % erzielt werden. Welche Methode für die Verseifung besser geeignet ist, kann nicht eindeutig bestimmt werden, da ähnliche Ausbeuten und gute Reinheiten mit beiden Methoden erzielt worden sind. Jedoch lässt sich sagen, dass bei Methode B die Reaktionszeit deutlich verkürzt ist und mehr Reaktionen in der gleichen Zeit durchgeführt werden können.

4.3.4. *In vitro*-Testung der Carbonsäureamide

Nach der Darstellung der Carbonsäureamide ohne Keto-Carbonylgruppe wurde zunächst der *in vitro*-Assay durchgeführt, um Struktur-Wirkungs-Beziehungen bezüglich der Wichtigkeit der Keto-Carbonylgruppe zu untersuchen. Des Weiteren waren die Resultate für die weitere Synthese und Modifikation der Biarylalkylcarbonsäuren von Bedeutung. Die Ergebnisse der Testung der Amide ohne Keto-Carbonylgruppe wurden bereits im Kapitel 4.2 (S.36) beschrieben. Bei der *in vitro* Testung der Amide ohne Keto-Carbonylgruppe wurden zunächst die *N,N*-Alkylamide bei einer Konzentration von 25 μ M an Schistosomen getestet (**Abbildung 40**).

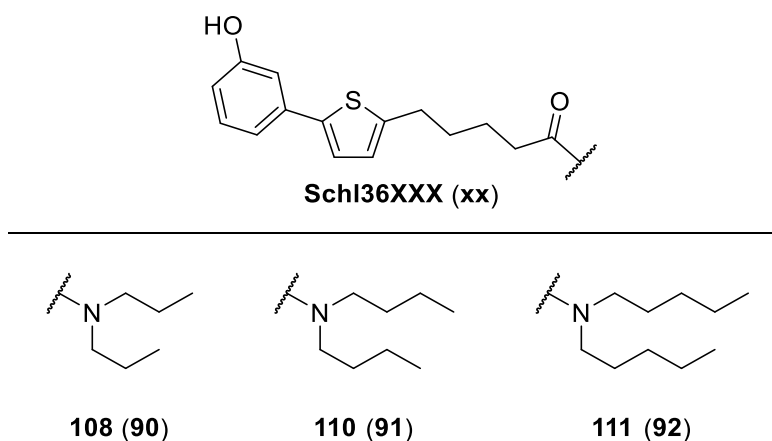


Abbildung 40: Dargestellte und *in vitro*-getestete *N,N*-Alkylamide ohne Keto-Carbonylgruppe.

Bei der Testung dieser Substanzen fiel ab einem Beobachtungszeitraum von 48 h ein signifikanter Abfall der Eiproduktion der Schistosomen auf (**Abbildung 41**). Schon am zweiten Tag wurde die Eiproduktion bei allen drei Derivaten um ca. 90 % reduziert. Nach 72 h konnte bei den Schistosomen, die mit dem *N,N*-Dipentylderivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36111** behandelt wurden, eine Reduktion der Eiproduktion um

98 % festgestellt werden. Es zeigten sich jedoch keine weiteren Phänotypen. Die Motilität und Vitalität der Würmer wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht signifikant eingeschränkt.

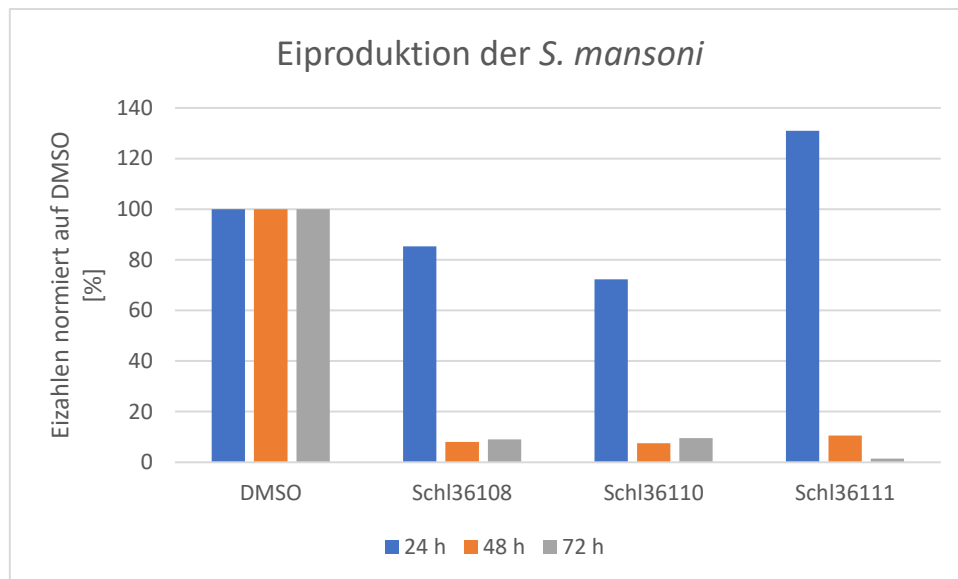


Abbildung 41: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit *N,N*-Alkylamiden ohne Keto-Carbonylgruppe bei 25 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Bei den entsprechenden Derivaten mit Keto-Carbonylgruppe wurde ebenfalls nur eine Eizahl-reduzierende Wirkung der Substanzen auf die Schistosomen festgestellt (Kapitel 4.2, S.36). Interessanterweise konnte mit Ausnahme des *N,N*-Dibutyl-Derivats **Schl36046** immer eine stärkere Reduktion der Eiproduktion bei den Substanzen ohne Keto-Carbonylgruppe notiert werden. Des Weiteren wurden bei der Behandlung der Schistosomen mit dem *N,N*-Dipentyl-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36111** im Medium sowohl einige deformierte Eier als auch viele freie Oozyten und Vitelozyten beobachtet (**Abbildung 42**). Dies deutet auf eine gestörte Eischalenbildung hin.

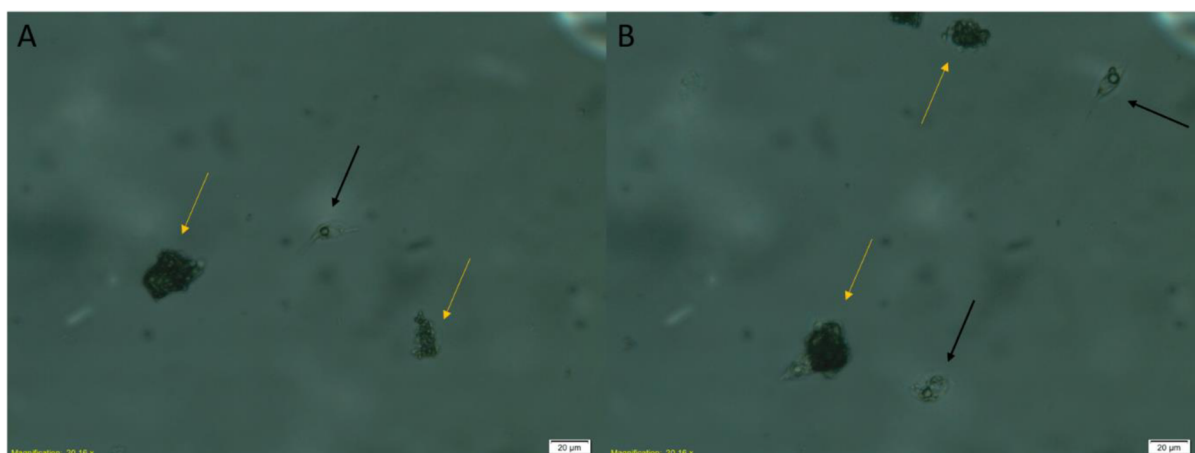


Abbildung 42: Medium bei der Behandlung der Schistosomen mit dem *N,N*-Dipentylderivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36111** bei einer Konzentration von 25 µM. Schwarze Pfeile zeigen deformierte Eier; gelbe Pfeile zeigen freie Oozyten an, die an Vitelozyten haften. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert.

Anschließend wurden die in **Abbildung 43** gezeigten Piperidin-Derivate ohne Keto-Carbonylgruppe *in vitro* getestet.

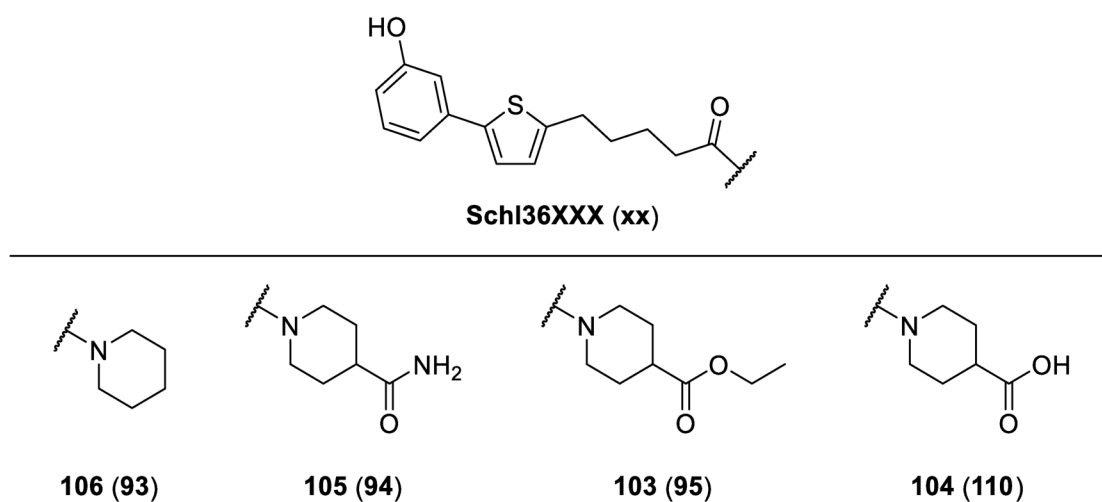


Abbildung 43: Dargestellte und *in vitro*-getestete Piperidin-Derivate ohne Keto-Carbonylgruppe.

Die Testung der Piperidin-Derivate ohne Keto-Carbonylgruppe ergab keine Substanz, die eine antischistosomale Wirkung aufwies. Es war keine signifikante Reduktion der Eiproduktion (**Abbildung 44**), Vitalität und Motilität der Würmer zu beobachten.

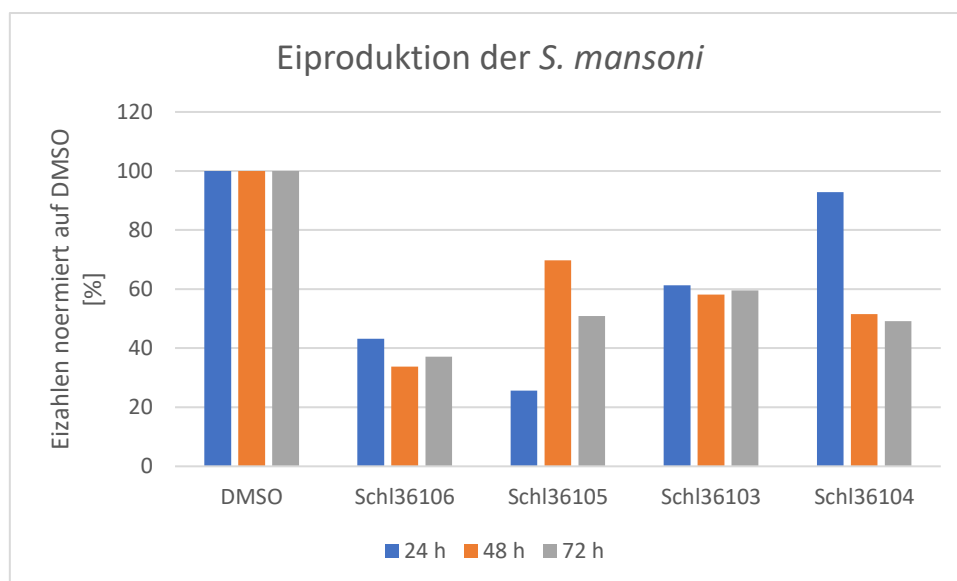


Abbildung 44: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit Piperidin-Derivaten ohne Keto-Carbonylgruppe bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Piperidin-Derivate mit Keto-Carbonylgruppe überein (Kapitel 4.2, S.36). Auch hier waren die Derivate gegen *S. mansoni*-Pärchen bei 25 μM nicht aktiv. Daher wurde mit der Testung der Piperazin-Derivate fortgefahren, ohne die Piperidin-Derivate bei niedrigerer Konzentration zu untersuchen. Bei dem in der Masterarbeit hergestellten Methylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36050** wurde bereits bei 25 μM eine antischistosomale Wirkung gefunden (Kapitel 4.2, S.36), sodass nun überprüft werden sollte, ob es sich bei diesem Derivat um eine Ausnahme handelt oder die Einführung eines weiteren Heteroatoms in die Piperidin-Struktur, wie bei den Derivaten mit Keto-Carbonylgruppe, zu mehreren wirksamen Verbindungen führt. **Abbildung 45** zeigt die dargestellten und *in vitro*-getesteten Piperazin-Derivate sowie das Morpholid und Thiomorpholid ohne Keto-Carbonylfunktionalität.

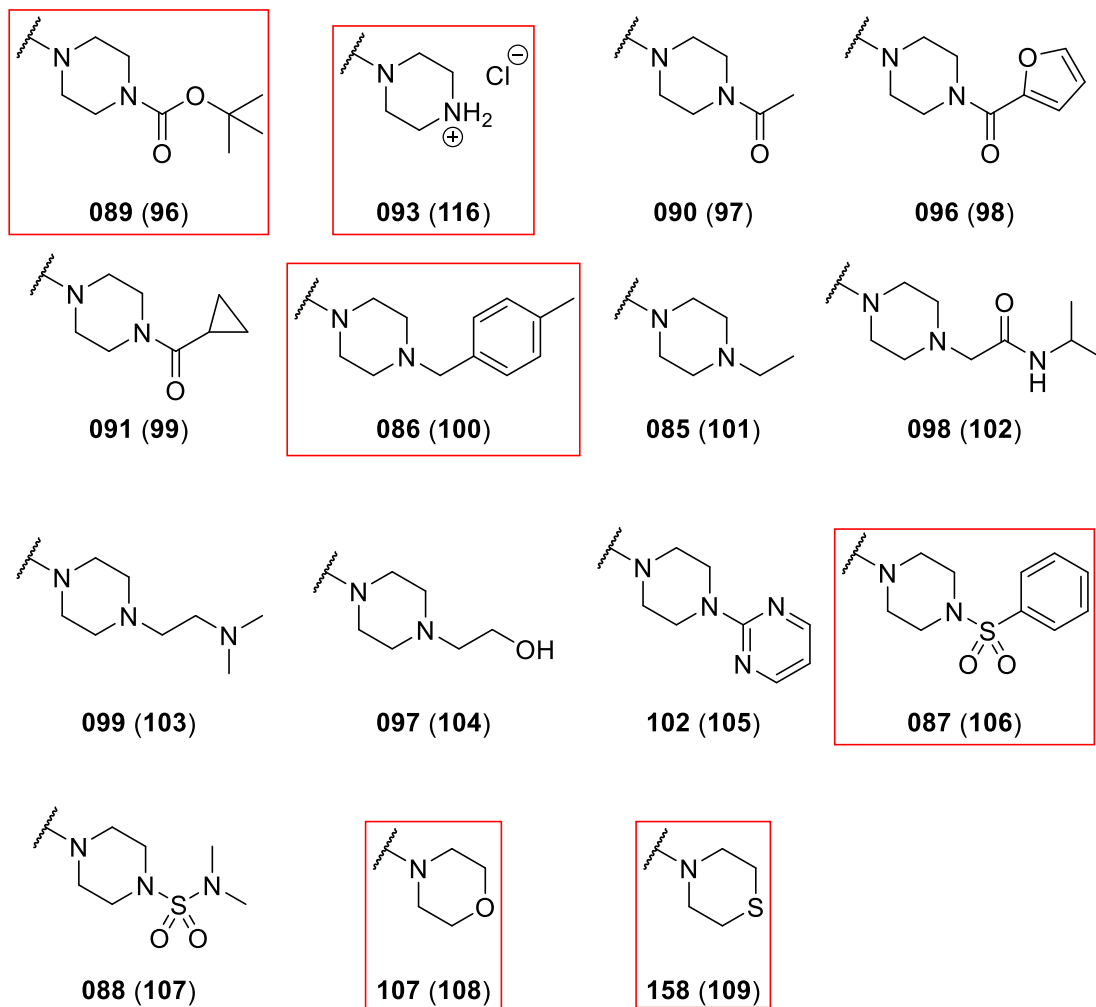
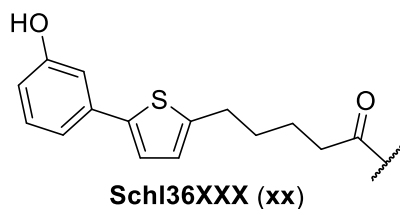


Abbildung 45: Hergestellte und *in vitro*-getestete Piperazin-Derivate bzw. Morpholide und Thiomorpholide ohne Keto-Carbonylgruppe. Der rote Kasten zeigt an, welche Substanzen bei 25 μM Substanzkonzentration eine antischistosomale Wirkung zeigten.

Die Einführung der Piperazin-Struktur bzw. eines anderen Heteroatoms in analoger Position lieferte mehrere antischistosomal aktive Substanzen. Von den in der Promotion hergestellten 15 Piperazin-Derivaten ohne Keto-Carbonylgruppe waren sechs wirksam. Die Wirkung des Boc-geschützten Piperazids **Schl36089**, des entschützten Piperazids **Schl36093** und des *p*-Methylbenzylpiperazids **Schl36086** bei 25 μM auf die Eiproduktion ist in **Abbildung 46** gezeigt. Bei allen drei Derivaten war schon nach 24 h eine deutliche Reduktion erkennbar. Bei der Behandlung der Würmer mit dem Boc-geschützten Piperazid **Schl36089** und dem entschützten Piperazid

Schl36093 ohne Keto-Carbonylgruppe wurden mit signifikant reduzierter Schistosomen-Vitalität und -Motilität ähnliche Phänotypen beobachtet. Jedoch wurden die Phänotypen bei dem Boc-geschützten Piperazid **Schl36089** zeitversetzt beobachtet. Dies könnte damit erklärt werden, dass das Boc-geschützte Piperazid **Schl36089** als Prodrug fungiert und erst in seine aktive Form, die des entschützten Piperazids **Schl36093**, überführt werden muss. Beide Substanzen bewirkten eine starke Darmdilatation (**Abbildung 47**), im Falle des Boc-geschützten Piperazids **Schl36089** nur bei den weiblichen und im Falle des entschützten Piperazids **Schl36093** sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Schistosomen. Des Weiteren konnte für das Boc-geschützte Piperazid **Schl36089** eine Entpaarung von 60 % nach 72 h beobachtet werden, der gleiche Effekt trat beim entschützten Piperazid **Schl36093** bereits nach 24 h auf. Zudem konnte bei den Würmern keine Darmperistaltik erkannt werden. Beide Substanzen zeigten jedoch keine Aktivität bei 10 μ M.

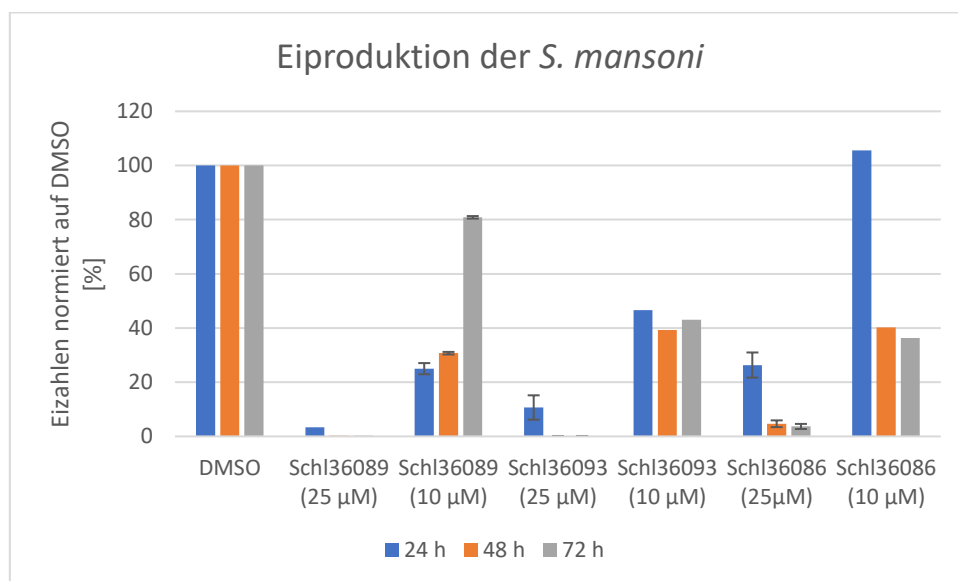


Abbildung 46: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit Boc-Piperazid- (**Schl36089**), Piperazid- (**Schl36093**) und *p*-Methylbenzylpiperazid-Struktur (**Schl36086**) ohne Keto-Carbonylgruppe bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Das *p*-Methylbenzyl-Piperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36086** bewirkte zusätzlich zur Reduktion der Eiproduktion eine Dilatation des Darmes (**Abbildung 47**) bei weiblichen Schistosomen. Zudem schien die Motilität der Würmer etwas eingeschränkt.

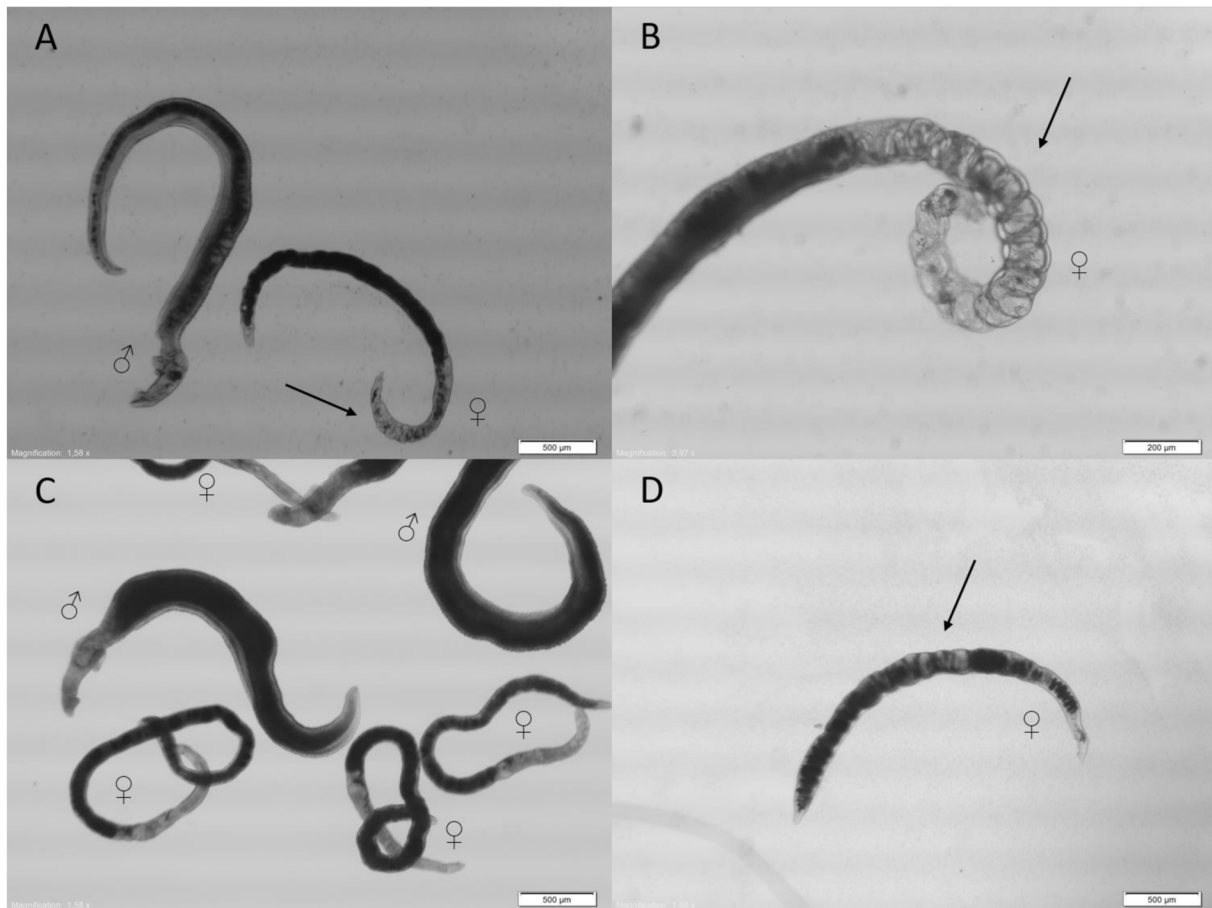


Abbildung 47: Bilder der Würmer nach 72 h Behandlung mit dem Boc-geschützten Piperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36089** (A und B), mit dem entschützten Piperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36093** (C) und mit dem p-Methylbenzylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36086** (D). Die Substanzkonzentration betrug 25 µM. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert.

Das Phenylsulfonyl-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36087** besaß ebenfalls eine antischistosomale Wirkung. Die Eiproduktion wurde innerhalb von 48 h komplett inhibiert (**Abbildung 48**). Zudem trat eine starke Dilatation des Darmes bei weiblichen Würmern auf. Zusätzlich zeigten sich bei weiblichen Würmern Tegumentschäden in Form von Blasen sowie eine gestörte Darmperistaltik. Eine vollständige Entpaarung konnte schon nach 24 h notiert werden. Die Reduktion der Substanzkonzentration auf 10 µM führte zu einem Verlust der antischistosomalen Aktivität.

Bei der Behandlung der Würmer mit dem Morpholin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36107** konnte nach 72 h eine Entpaarung von 50 % beobachtet werden. Zudem wurde die Eiproduktion schon nach 24 h um 96 % inhibiert, nach 72 h Beobachtungszeitraum waren es sogar 98 %. Jedoch wurden keine im Lichtmikroskop erkennbaren morphologischen Veränderungen erkannt. Eine Reduktion der Substanzkonzentration auf 10 µM führte ebenfalls zu einer Reduktion

der Eiproduktion um 96 % nach 72 h. Des Weiteren wurde eine ähnliche Entpaarungsrate von 40 % beobachtet. Auch hier konnten keine morphologischen Veränderungen im Lichtmikroskop erkannt werden. Eine weitere Reduktion der Substanzkonzentration auf 5 μM führte zu einem Verlust der antischistosomalen Aktivität.

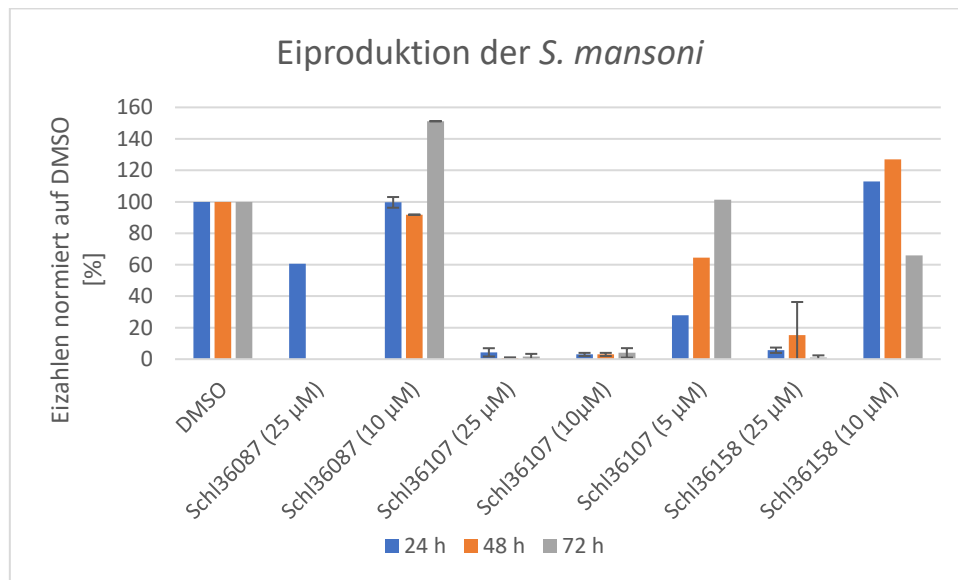


Abbildung 48: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit Phenylsulfamoylpiperazid- (**Schl36087**), Morpholid- (**Schl36107**) und Thiomorpholid-Struktur (**Schl36158**) ohne Keto-Carbonylgruppe bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Das Thiomorpholin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36158** bewirkte bei 25 μM bereits nach 24 h eine deutliche Reduktion der Eiproduktion von 94 % (**Abbildung 48**). Nach 72 h wurde die Eiproduktion fast vollständig eingestellt (99 %). Zudem konnte eine vollständige Entpaarung der Wurmpaare sowie eine signifikante Reduktion der Vitalität und Motilität festgestellt werden. Das Tegument weiblicher und männlicher Würmer war zudem vollständig mit Blasen besetzt. Bei Reduktion der Substanzkonzentration auf 10 μM konnte keine antischistosomale Wirkung beobachtet werden.



Abbildung 49: Bilder der Würmer nach 72 h Behandlung mit dem Phenylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36087** (A und B) und mit dem Thiomorpholin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36158** (C und D). Die Pfeile zeigen Darmdilataationen (bei A) und Tegumentschäden (bei B, C und D) an. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h bei 25 μ M Substanzkonzentration generiert.

Interessanterweise zeigte die analoge Verbindung mit der Keto-Carbonylgruppe **Schl36070** (Abbildung 50) keine antischistosomale Aktivität bei 25 μ M.

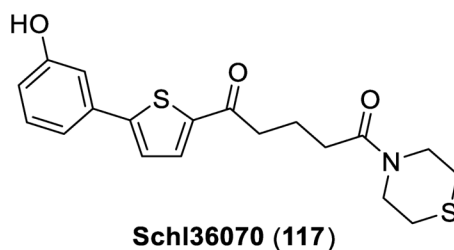


Abbildung 50: In vitro-getestetes Thiomorpholin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36070**.

Die restlichen in **Abbildung 45** gezeigten Piperazin-Derivate zeigten keine antischistosomale Aktivität. Das *N*-Isopropylacetamido-Piperazin-Derivat **Schl36098** sowie das Pyrimidyl-Piperazin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36102** zeigten zwar eine signifikante Reduktion der Eiproduktion, jedoch konnten keine weiteren

Phänotypen beobachtet werden. Das Ethyl-Piperazin-Derivat **Schl36085** führte ebenfalls nur zu einer Reduktion der Eiproduktion. Ebenfalls unwirksam war das *N*-Aminomorpholin-Carbonsäureamid **Schl36242** bei einer Substanzkonzentration von 25 μ M.

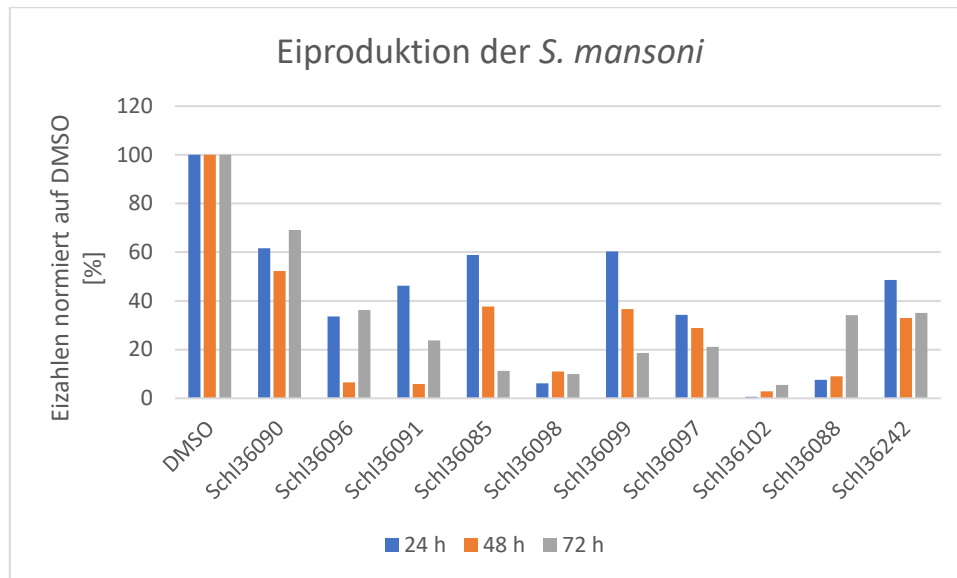


Abbildung 51: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit Piperazin-Derivaten ohne Keto-Carbonylgruppe, die keine signifikante antischistosomale Aktivität zeigten, bei 25 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Bei einem Vergleich der biologischen Aktivität der Carbonsäureamide mit Keto-Carbonylgruppe (Kapitel 4.2, S.36) mit der der entsprechenden Carbonsäureamiden ohne Keto-Carbonylgruppe (**Abbildung 52**), wurde deutlich, dass die biologische Aktivität bis auf bei zwei Ausnahmen (den Ethylpiperazin-Derivaten **Schl36025** und **Schl36085** und den *p*-Methylbenzylpiperazin-Derivaten **Schl36026** und **Schl36086**) bei Abwesenheit der Keto-Carbonylgruppe erhöht war. Insgesamt wiesen nur zwei Carbonsäureamide mit Keto-Carbonylgruppe eine antischistosomale Wirkung auf, ohne Keto-Carbonylgruppe waren es hingegen sieben Derivate. Das legte die Vermutung nahe, dass die Keto-Carbonylgruppe nicht essenziell war, sondern eine negative Auswirkung auf die antischistosomale Aktivität hatte. Durch Behandlung der Würmer mit dem Ethylpiperazin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36025** wurden eine nahezu vollständige Reduktion der Eiproduktion und Entpaarung der Würmer sowie eine starke Dilatation des Darmes beobachtet. Interessanterweise war bei der Behandlung der Schistosomen mit dem Ethylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36085** nur eine Reduktion der Eiproduktion zu beobachten.

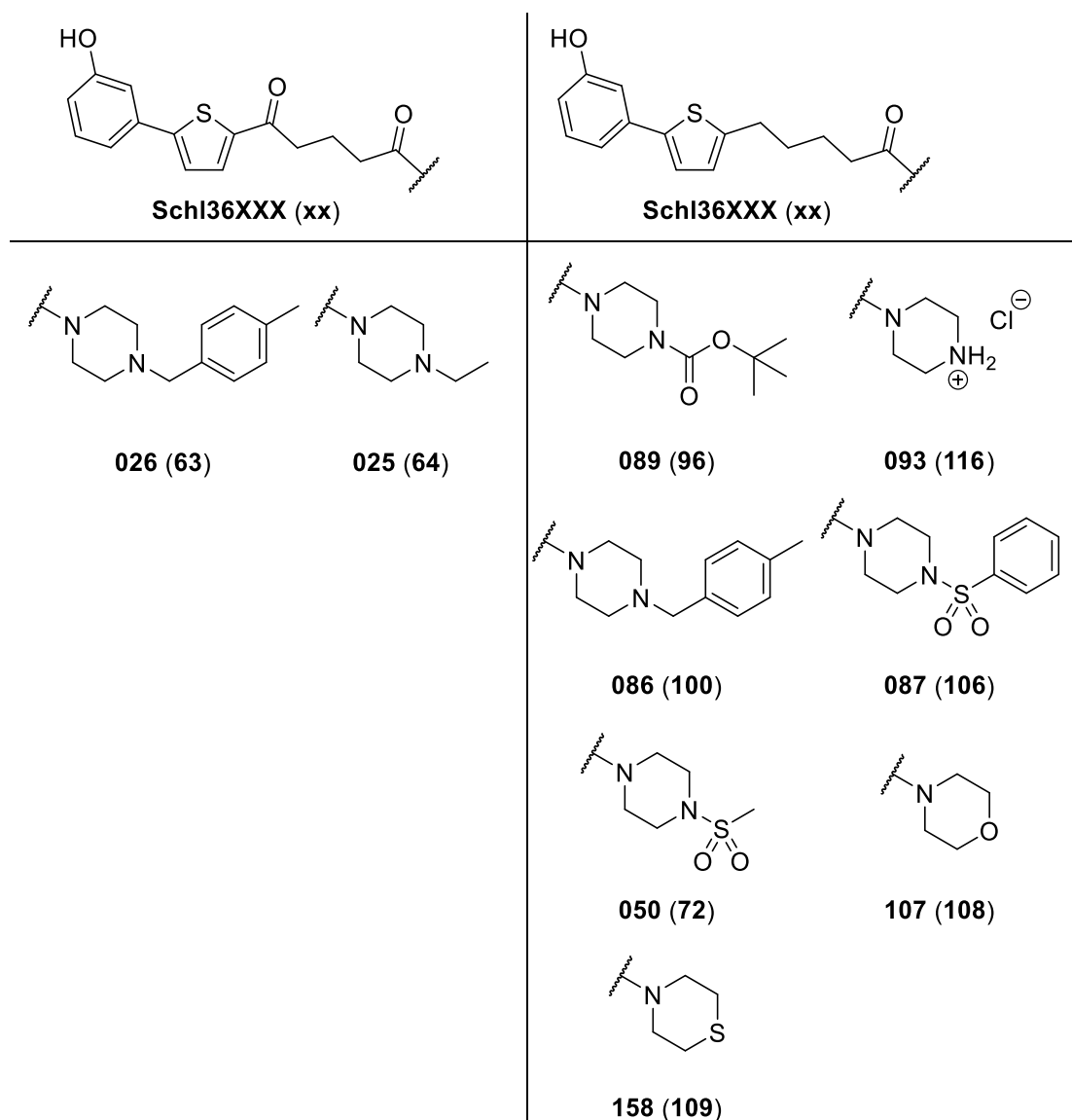


Abbildung 52: Vergleich der bei 25 μ M antischistosomal aktiven Carbonsäureamide mit und ohne Keto-Carbonylfunktion.

Fünf dieser Verbindungen wurden durch Xuesong Li aus dem Arbeitskreis Min Hu (State Key Laboratory of Agricultural Microbiology, College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan, China) gegen adulte *S. japonicum*-Pärchen getestet. Dabei wurden solche Substanzen ausgewählt, die einerseits verschiedene Substitutionsmuster am Piperazin aufweisen und andererseits unterschiedliche Phänotypen bei der *in vitro* Testung gegen *S. mansoni* hervorgerufen hatten. **Abbildung 53** zeigt die ausgewählten und gegen *S. japonicum* getesteten Verbindungen. Aus den Untersuchungen der Verbindungen an *S. japonicum* ergaben sich interessante Erkenntnisse, da drei der fünf Verbindungen eine antischistosomale Aktivität zeigten. Lediglich das Methylsulfonylpiperazin- (**Schl36050**) und das

Morpholin-Derivat (**Schl36107**) zeigten in einer Substanzkonzentration bis 100 μM keine signifikanten Phänotypen. Zudem fielen die Substanzen im verwendeten Medium aus, sodass eine fehlende Wirksamkeit der Substanzen eventuell auf die schlechte Löslichkeit im Medium zurückzuführen ist. Das Ethylpiperazin-Derivat **Schl36025** zeigte eine Aktivität bei 50 μM gegen *S. japonicum*. Nach einem Beobachtungszeitraum von 72 h konnte eine Reduktion der Paarungsstabilität um 30 % und eine komplette Inhibition der Eiproduktion erreicht werden. Zudem konnten Tegumentschäden in Form von Bläschen bei den Weibchen und eine verminderte Motilität der Würmer beobachtet werden.

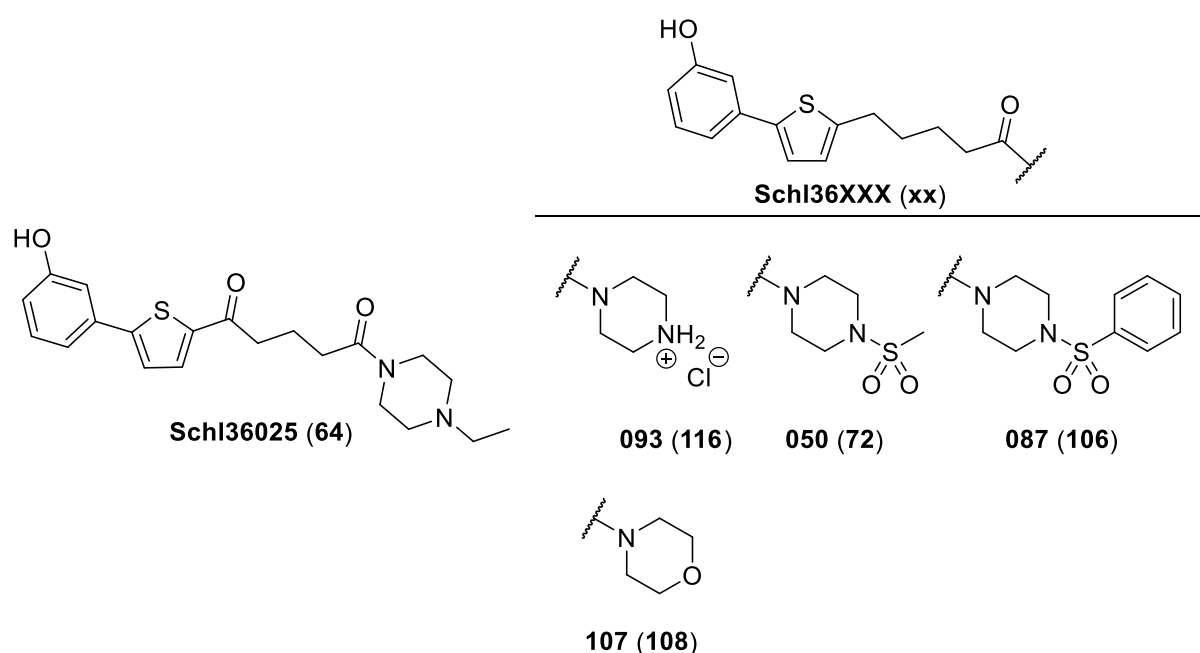


Abbildung 53: Strukturen der gegen adulte *S. japonicum* Pärchen getesteten Verbindungen.

Das unsubstituierte Piperazinderivat **Schl36093** zeigte eine zufriedenstellende antischistosomale Aktivität bei einer Substanzkonzentration von 25 μM . Nach 72 h konnten eine 80 %ige Entpaarungsrate und eine komplette Inhibition der Eiproduktion beobachtet werden. Zudem konnten Tegumentschäden in Form von Bläschen bei den Weibchen, eine starke Darmdilatation bei Weibchen und Männchen und Tumor-ähnliche Ausstülpungen beobachtet werden. Die Tumor-ähnlichen Ausstülpungen waren bei höheren Substanzkonzentrationen (50 μM und 100 μM) stärker ausgeprägt. Bei diesen Konzentrationen wirkte die Verbindung sogar letal auf die Parasiten. Die Testung des Phenylsulfonylpiperazins **Schl36087** zeigte bei einer Substanzkonzentration von 25 μM eine 80 %ige Entpaarungsrate und eine komplette

Inhibition der Eiproduktion nach 72 h. Zudem konnten starke Darmdilataationen bei den Weibchen, Tumor-ähnliche Ausstülpungen und eine signifikante Reduktion der Motilität der Würmer beobachtet werden. Die Ergebnisse zeigten, dass vor allem die drei aktiven Verbindungen **Schl36025**, **Schl36093** und **Schl36087** sowohl bei *S. japonicum* als auch bei *S. mansoni* Würmern ähnliche Phänotypen hervorriefen. Zudem waren zwei Verbindungen (**Schl36093** und **Schl36087**) bei der gleichen Konzentration von 25 μM wirksam.

Weiterhin wurden die Tetrazolderivate mit und ohne die Keto-Carbonylgruppe und deren Synthese-Zwischenstufen (die primären Carbonsäureamide und die Nitril-Derivate) getestet (**Abbildung 54**).

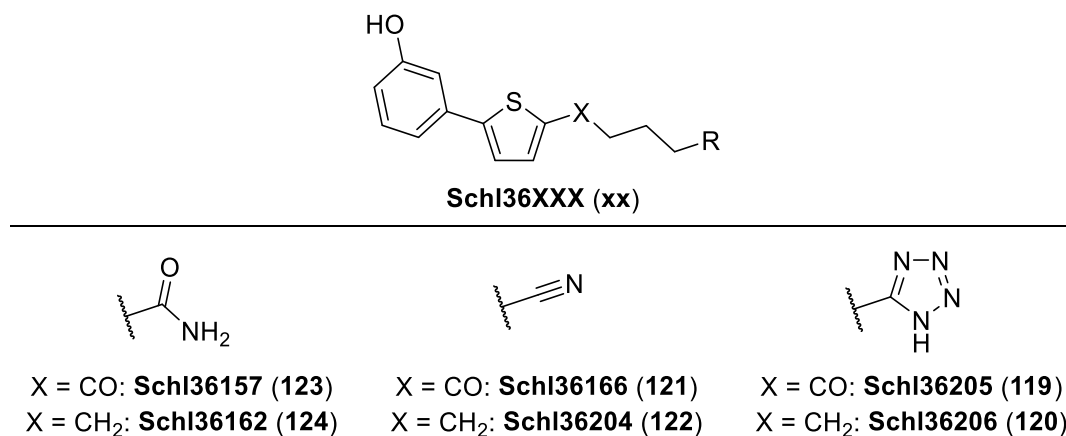


Abbildung 54: Strukturen der *in vitro*-getesteten Tetrazolderivate mit und ohne Keto-Carbonylgruppe und deren Zwischenstufen, die bei der Synthese angefallen sind.

Bei der *in vitro*-Testung stellte sich heraus, dass keines dieser Derivate eine signifikante antischistosomale Wirkung besaß. Nur die Nitril-Derivate zeigten eine Reduktion der Eiproduktion (**Abbildung 55**). Jedoch konnten keine weiteren Phänotypen beobachtet werden.

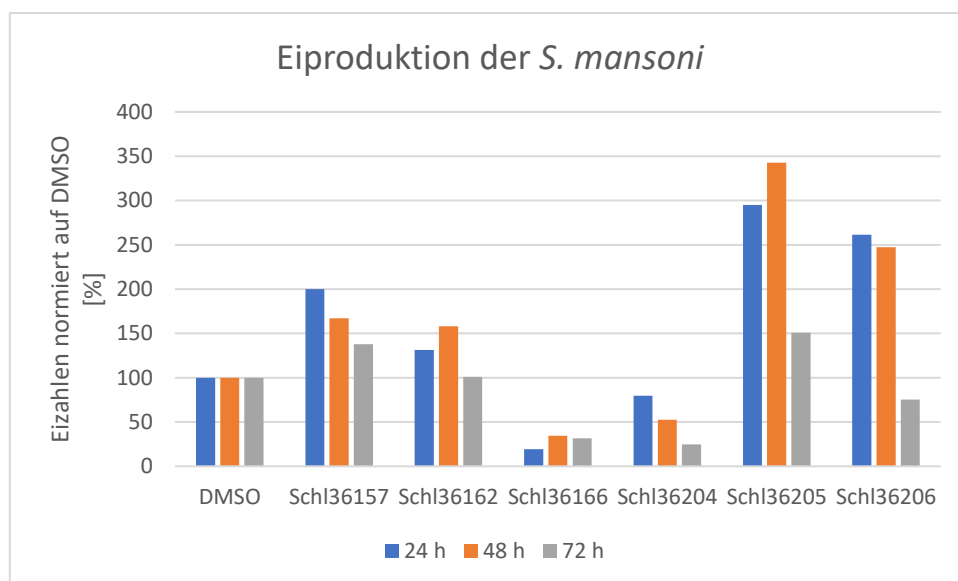


Abbildung 55: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Tetrazolderivaten (**Schl36205** und **Schl36206**) und den bei der Synthese angefallenen Zwischenstufen (das primäre Carbonsäureamid (**Schl36157** und **Schl36162**) und das Nitril-Derivat (**Schl36166** und **Schl36204**)) mit und ohne Keto-Carbonylgruppe bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Anschließend wurden die dargestellten monosubstituierten und unsymmetrisch substituierten Carbonsäureamide hinsichtlich ihrer *in vitro* Aktivität an *S. mansoni*-Pärchen bei 25 μM Substanzkonzentration untersucht (**Abbildung 56**).

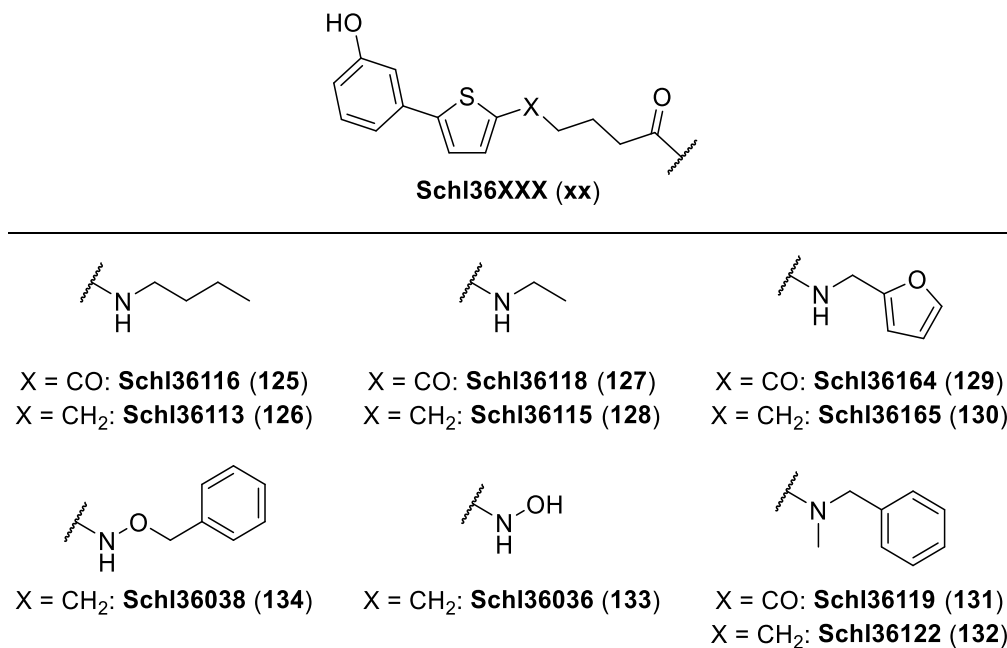


Abbildung 56: Hergestellte und *in vitro*-getestete mono-substituierte und unsymmetrisch substituierte Carbonsäureamide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe.

Auch bei diesen Verbindungen zeigte sich keine signifikante antischistosomale Aktivität. Lediglich die Furfurylamin-Derivate mit und ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36164** und **Schl36165** führten zu einer Inhibition der Eiproduktion um 78-89 % nach 72 h. Jedoch wurden keine weiteren Phänotypen beobachtet.

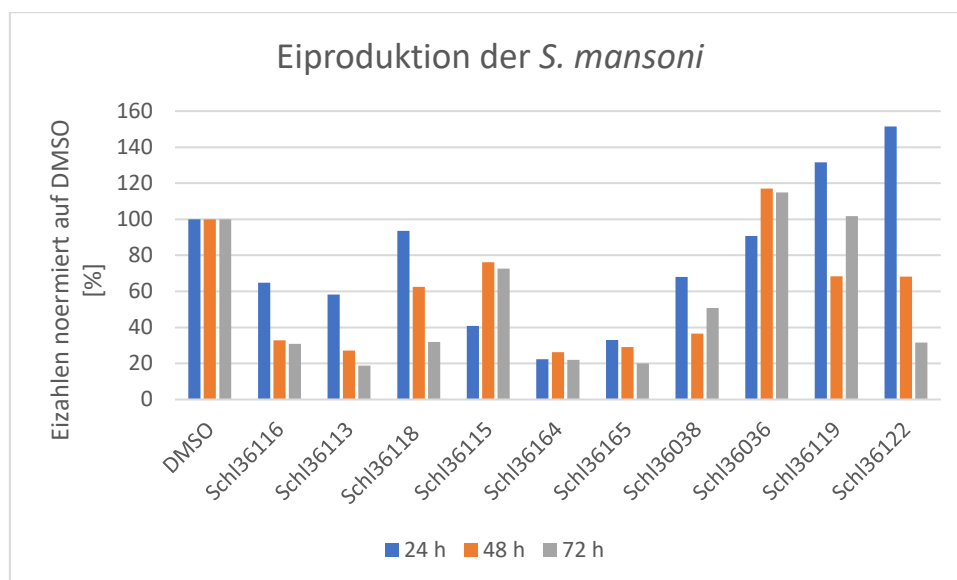


Abbildung 57: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den mono-substituierten und den unsymmetrisch substituierten Carbonsäureamiden mit und ohne Keto-Carbonylgruppe bei 25 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Alle anderen monosubstituierten Substanzen zeigten keine antischistosomale Aktivität.

Anschließend wurde die antischistosomale Aktivität der Aminosäure-Derivate bei 25 μ M Substanzkonzentration bestimmt (**Abbildung 58**). Bei der Testung erwies sich jedoch keines der Aminosäure-Derivate bei 25 μ M als aktiv. Interessanterweise bewirkte das Prolin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36136** nach 72 h eine Reduktion der Eiproduktion um 51 %, während die analoge Verbindung ohne Keto-Carbonylgruppe zu einer Verdopplung der Eiproduktion führte (**Abbildung 59**). Eine derart erhöhte Eiproduktion konnte ebenfalls bei der Asp(O^tBu)-OMe Verbindung mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36141** beobachtet werden. Es konnte bei keiner Verbindung eine Reduktion der Vitalität oder Motilität beobachtet werden.

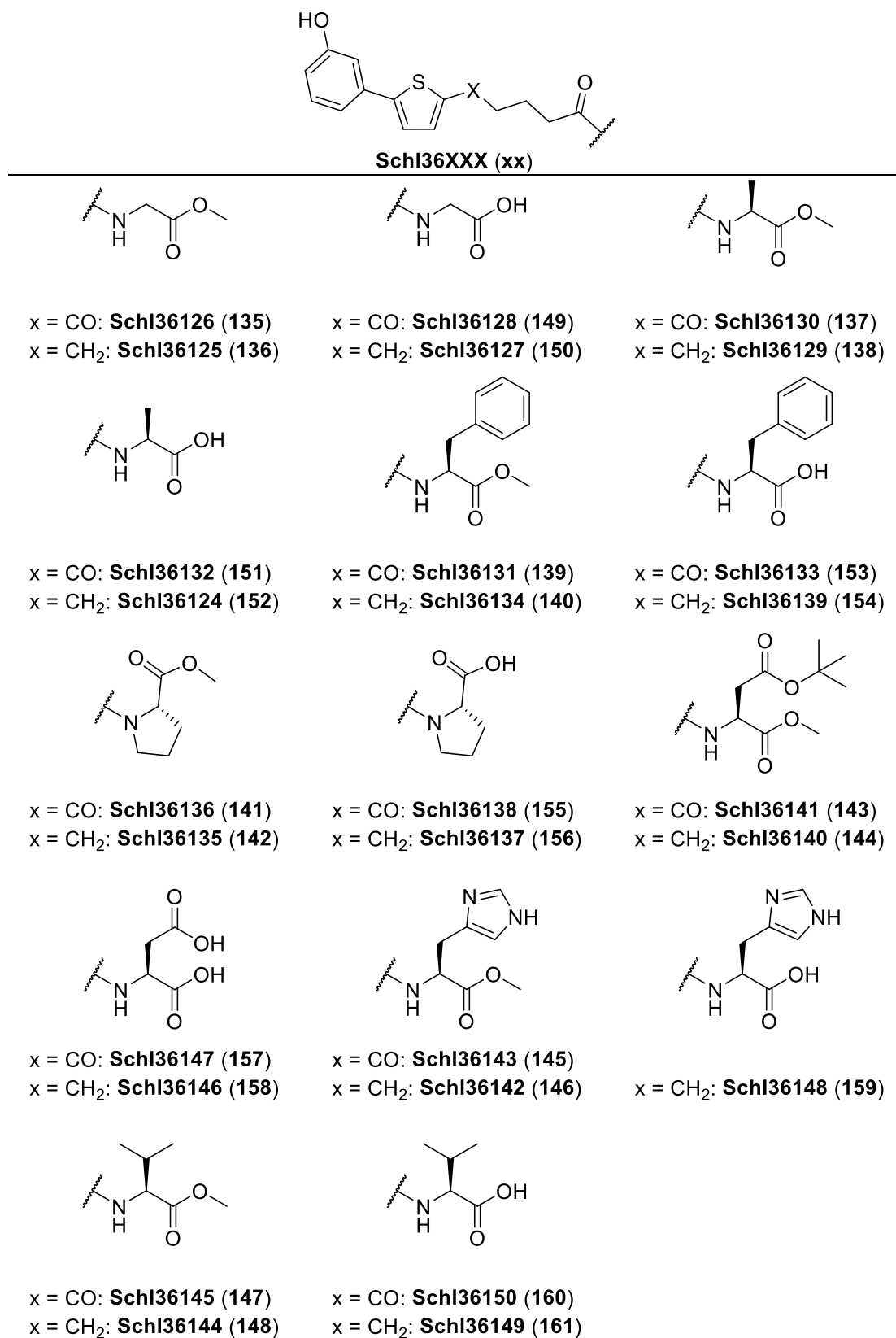


Abbildung 58: Hergestellte und in vitro-getestete Aminosäure-Derivate mit und ohne Keto-Carbonylgruppe.

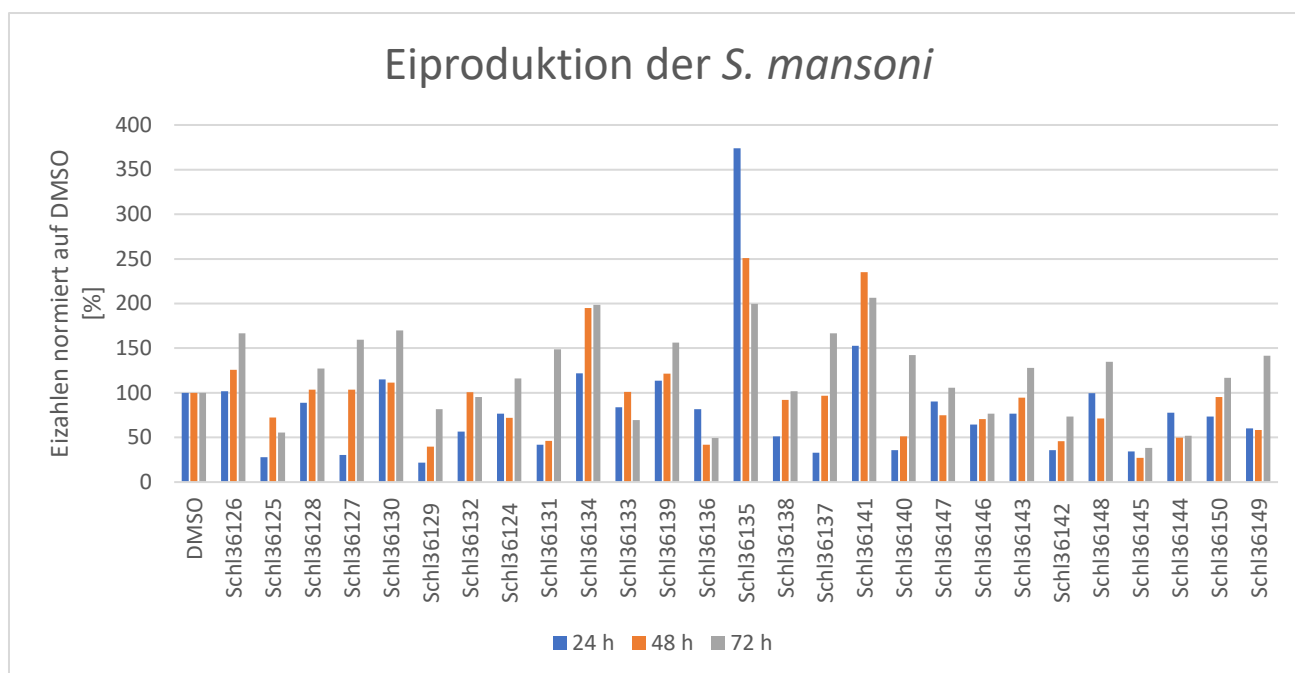


Abbildung 59: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Aminosäure-Derivaten bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Durch die Derivatisierung der Carbonsäurefunktionalität konnten insgesamt 91 verschiedene Derivate *in vitro* bei 25 μM an *S. mansoni*-Pärchen getestet werden. Neun dieser Verbindungen (**Abbildung 52**) führten bei 25 μM zu einer Eizahl-Reduktion und mindestens einem weiteren Phänotyp. Dabei stach ein Derivat, das Morpholid ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36107**, heraus, da es auch bei 10 μM die Eizahl um 96 % reduzierte und eine Entpaarungsrate von 40 % bewirkte. Ebenfalls konnten 13 weitere Verbindungen mit lediglich einer Eizahl-reduzierenden Wirkung identifiziert werden (**Abbildung 60**). Die Piperazinstruktur erwies sich als eine gelungene Modifikation, da diese Serie die meisten aktiven Verbindungen hervorgebracht hat. Ein Austausch des zweiten Stickstoffes gegen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom wird, im Falle der Biarylalkylcarbonsäurestruktur ohne Keto-Carbonylgruppe, ebenfalls toleriert. Alkylketten am Stickstoff führen lediglich zu einer Eizahlreduktion, wobei dieser Effekt mit steigender Kettenlänge ausgeprägter war. Die Einführung von Piperidin-Derivaten, Aminosäuren, einer Hydroxamsäure oder eines Tetrazols lieferte Derivate ohne nennenswerte antischistosomale Wirkung bei 25 μM .

Ohne die Keto-Carbonylgruppe werden wesentlich mehr Reste an der Carbonsäurefunktionalität toleriert, sodass die Vermutung naheliegt, dass die Keto-

Carbonylgruppe für die antischistosomale Aktivität nicht essenziell ist und sogar die Aktivität vermindert.

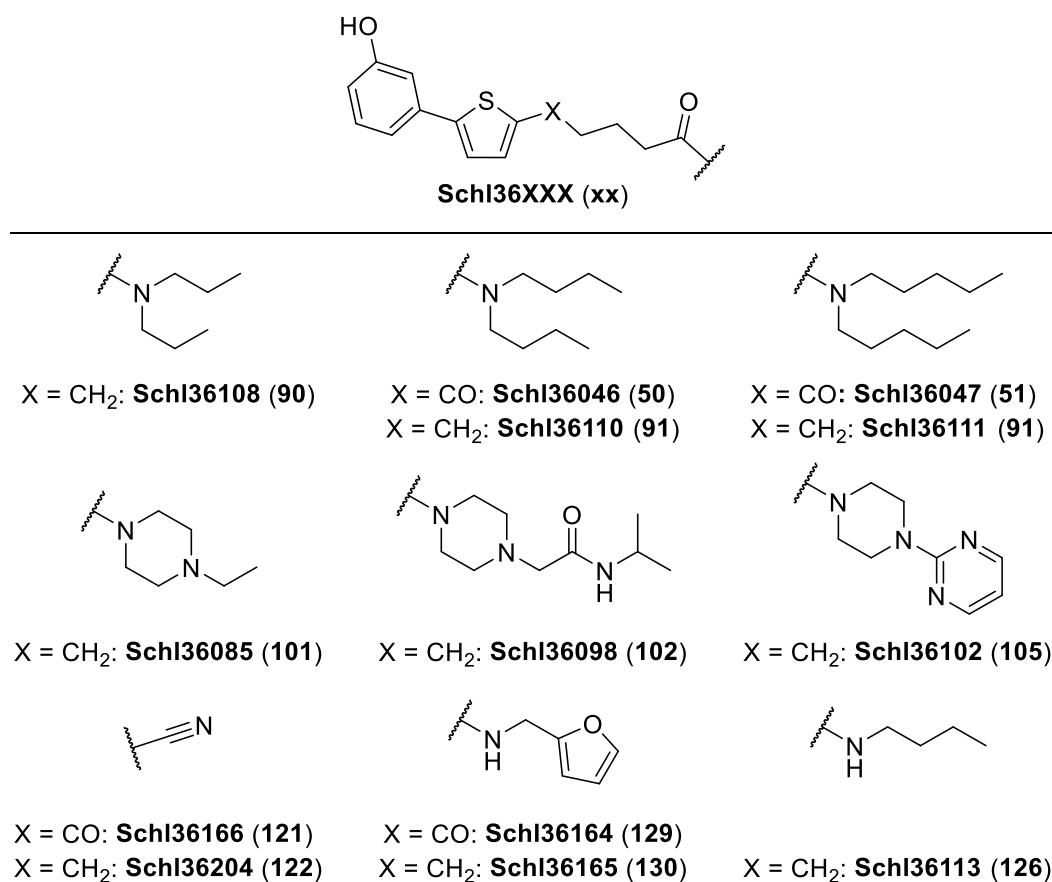


Abbildung 60: Carbonsäureamide mit einer Eizahl-reduzierenden Eigenschaft bei 25 μ M.

4.3.5. Zytotoxizitätsbestimmungen der *in vitro* wirksamsten Carbonsäureamide

Die toxikologischen Profile der sechs besten Carbonsäureamide wurden von KERSTIN LANGE-GRÜNWELLER in einer Kooperation mit der AG GRÜNWELLER/HARTMANN erstellt. Die getesteten Verbindungen sind in **Abbildung 61** gezeigt.

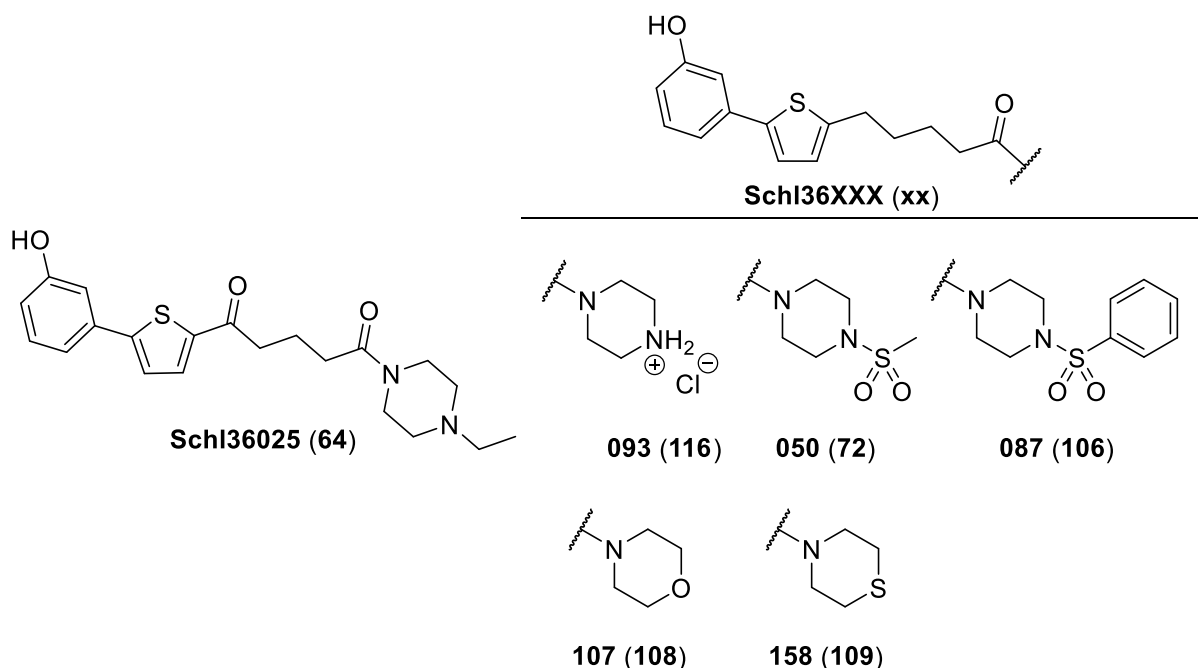
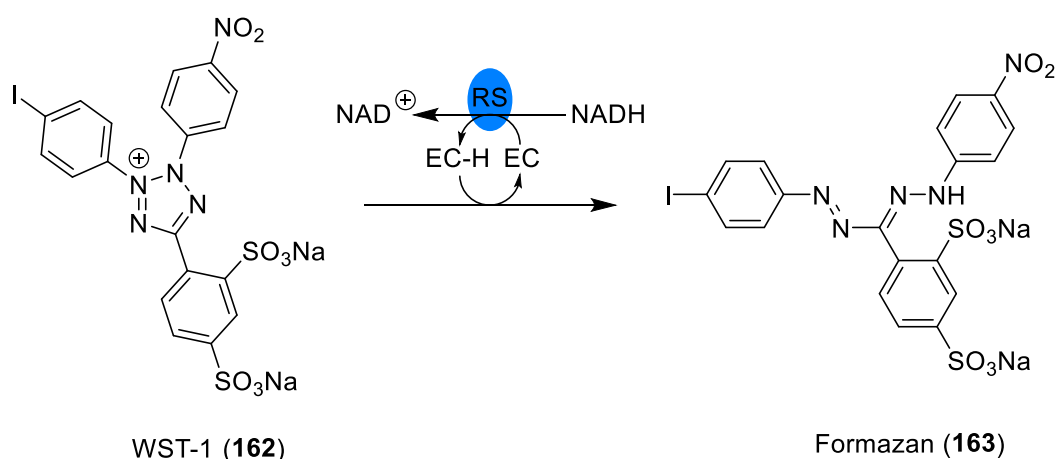


Abbildung 61: Carbonsäureamide, deren zytotoxikologische Profile ermittelt wurden.

Die Zytotoxizität der Substanzen wurde gegen zwei Zelllinien, der Leberzelllinie HepG2 und der Darmzelllinie LS174T, anhand des WST-Assays (*water soluble tetrazolium*) bestimmt. Das hinzugegebene WST-1-Reagenz gibt Aufschluss über die Zellproliferation oder Zytotoxizität der Substanz. Bei lebenden Zellen wird die Tetrazol-Gruppe durch einen Elektronendonator (EC-H) zum Farbstoff Formazan reduziert.^[210,211]



Schema 22: Die Reduktion des Tetrazol-Rings des WST-1 Reagenz (**162**) führt mit Hilfe eines Elektronendonors (EC-H) zur Bildung des Farbstoffs Formazan (**163**). Der Elektronendonator wird zuvor durch eine intrazelluläre Reduktion durch die NADPH abhängige mitochondriale Succinat-Tetrazolium-Reduktase (RS) gebildet.^[211]

Als Elektronenakzeptoren (EC) werden beispielsweise Phenazinmethosulfat (**164**, PMS) oder Phenazinethosulfat (**165**, PES) (**Abbildung 62**), welche in die Zelle

eindringen und durch das mitochondriale Reduktaseenzym im Cytoplasma oder an der Zelloberfläche reduziert werden, verwendet. Durch den Elektronendonator (EC-H) wird das WST-1 Reagenz (**162**) zu dem intensiv roten Formazan reduziert. Da die mitochondriale Succinat-Tetrazolium-Reduktase nur bei lebenden Zellen funktionsfähig ist, weist das Auftreten der roten Farbe auf das Vorhandensein lebender Zellen hin. Durch die Bestimmung der Intensität der roten Farbe kann die Toxizität der getesteten Verbindung ermittelt werden.^[210,211]

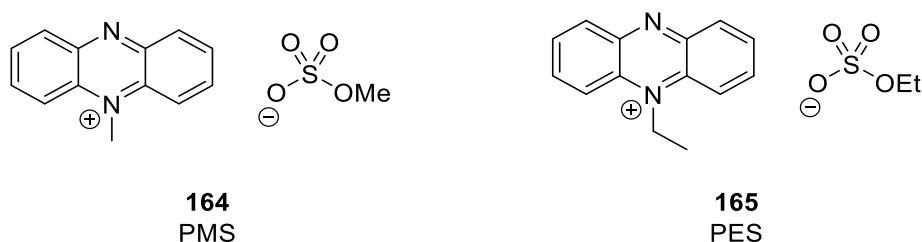


Abbildung 62: Strukturen der Elektronenakzeptoren (EC) Phenazinmethosulfat (PMS, **164**) und Phenazinethosulfat (PES, **165**).

Das zytotoxikologische Profil der Substanzen wurde bei 50 μ M und 100 μ M Substanzkonzentration nach 72 h untersucht. Anhand des Graphen in **Abbildung 63** ist erkennbar, dass das unsubstituierte Piperazin-Derivat **Schl36093** eine hohe Toxizität sowohl bei 100 μ M als auch bei 50 μ M besaß. Aufgrund dieser Toxizität wurde auf die Messung dieser Substanz in der Darmzelllinie LS174T verzichtet.

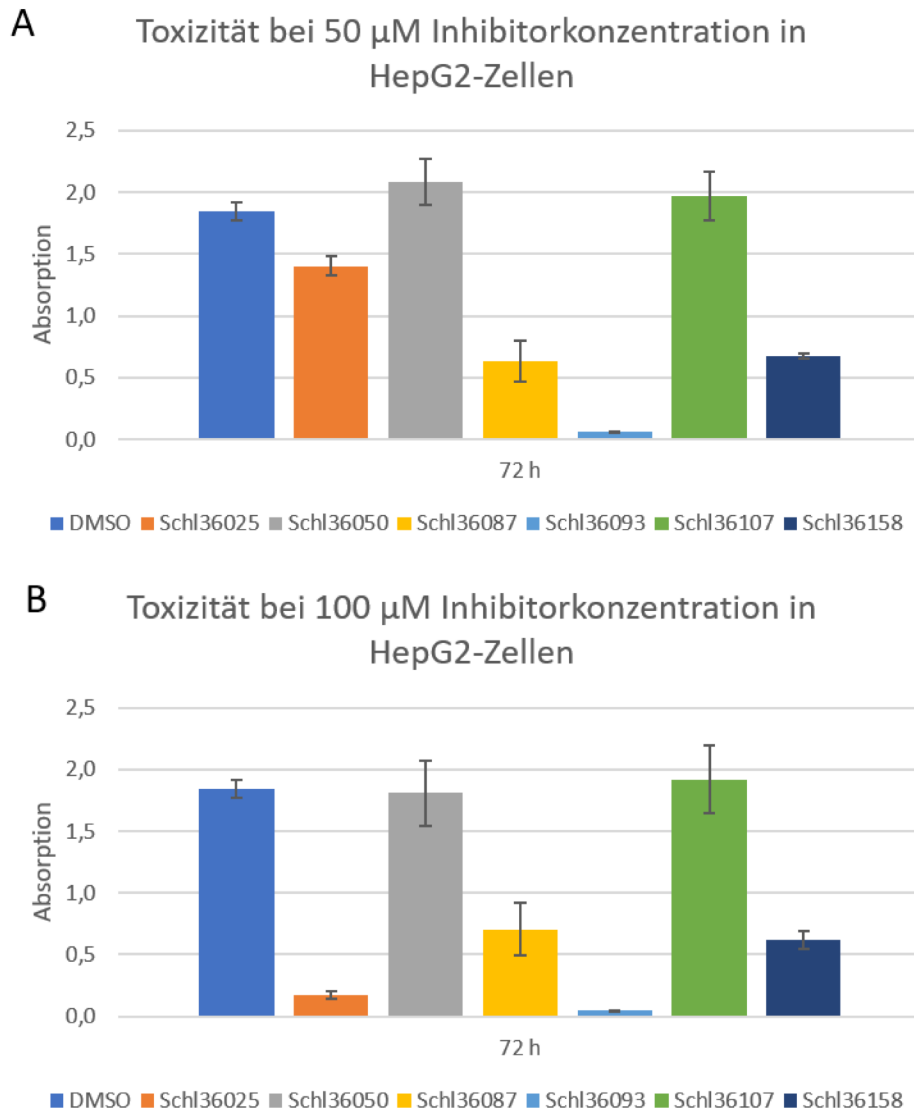


Abbildung 63: Zytotoxikologisches Potenzial der getesteten Carbonsäureamide an HepG2-Zellen nach 72 h.

Das Phenylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36087** zeigte bei 50 μM ebenfalls eine zytotoxische Wirkung, die jedoch im Vergleich zu **Schl36093** weniger stark ausgeprägt war (**Abbildung 63**). Bei der Erhöhung der Substanzkonzentration auf 100 μM lässt sich nach 72 h eine Zytotoxizität beobachten. Jedoch wurde eine zur Negativkontrolle vergleichbare Absorption nach 144 h gemessen. Eine Erklärung dafür könnte die mit der Zeit zunehmende Kristallbildung im Medium sein. Die Substanz war im verwendeten Medium bei 100 μM nicht gut löslich, sodass sie mit der Zeit ausfiel. Dies könnte ebenfalls der Grund für die fehlende Toxizität bei der Darmzelllinie LS174T sein (**Abbildung 64**).

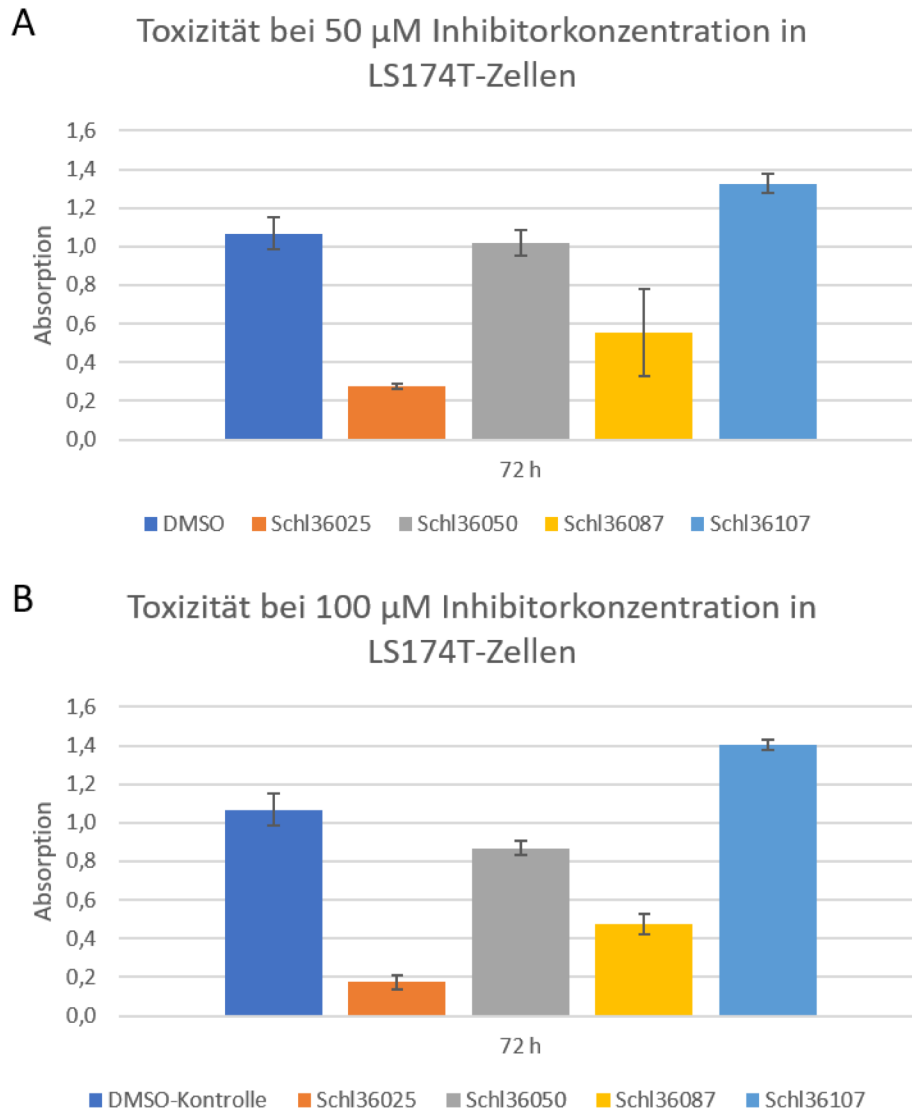


Abbildung 64: Zytotoxisches Potenzial der getesteten Carbonsäureamide an LS174T-Zellen nach 72 h.

Das Ethylpiperazin-Derivat **Schl36025** zeigte bei 50 μM in der Leberzelllinie HepG2 keine Zytotoxizität, in der Darmzelllinie LS174T aber eine sichtbare Zytotoxizität. Bei Erhöhung der Substanzkonzentration auf 100 μM trat bei HepG2-Zellen eine deutlich verstärkte Zytotoxizität ein (**Abbildung 63** und **Abbildung 64**).

Das Thiomorpholin-Derivat zeigte bei der Leberzelllinie HepG2 bei 50 μM eine leichte Toxizität (ca. 30 % reduzierte Vitalität der Zellen) (**Abbildung 63**). Bei einer Erhöhung der Substanzkonzentration auf 100 μM war die Löslichkeit der Substanz im Medium ebenfalls nicht mehr gegeben, sodass hier keine zuverlässige Aussage über die Toxizität möglich war. Bei dieser Substanz wurde die Toxizität auf die Darmzelllinie LS174T nicht gemessen.

Das Morpholin-Derivat **Schl36107** und das Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36050** zeigten bei beiden Substanzkonzentrationen, 50 μM und 100 μM , sowohl in der Leberzelllinie HepG2 als auch in der Darmzelllinie LS174T keine Zytotoxizität (**Abbildung 63** und **Abbildung 64**).

Diese Ergebnisse waren für die weitere Entwicklung der Synthesereihen der Biarylalkylcarbonsäuren von besonderer Bedeutung, da bei den nachfolgenden Modifikationen stets die freie Carbonsäure, die beiden nicht-toxischen, aber anitschistosomal wirksamen Morpholide- und Methylsulfonylpiperazide und das leicht toxische Thiomorpholid dargestellt wurden. Durch die Modifikation an einer anderen Stelle der Grundstruktur, aber unter Beibehaltung der zuvor gezeigten aktiven Amid-Strukturen, sollten durch die anschließende *in vitro*-Testung wichtige Struktur-Wirkungs-Beziehungen ermöglicht werden.

4.4. Derivatisierung der Carbonsäureamide zu Thioamiden

4.4.1. Synthese der Thioamide

Von den drei wirksamsten und nicht bzw. bedingt toxisch wirkenden Carbonsäureamiden sollten die entsprechenden Thioamide ohne Keto-Carbonylgruppe hergestellt werden (**Abbildung 65**).

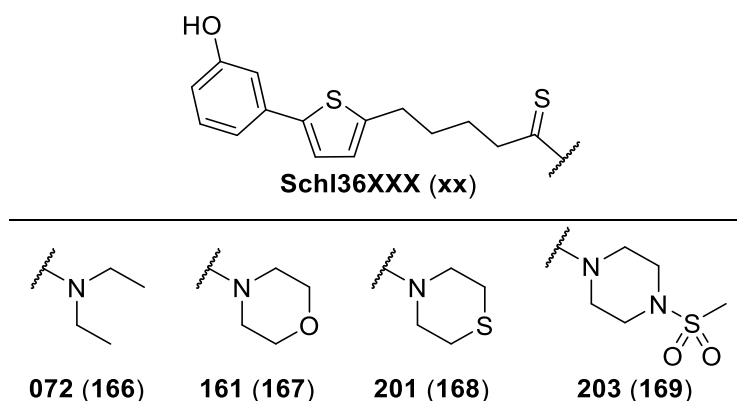


Abbildung 65: Geplante Carbonsäurethioamide.

Die Darstellung der Thioamide erfolgte aus den entsprechenden Carbonsäureamiden durch Umsetzung mit dem LAWESSON Reagenz. In Kapitel 4.3.3 (S.59) ist die Synthese der Carbonsäureamide erläutert.

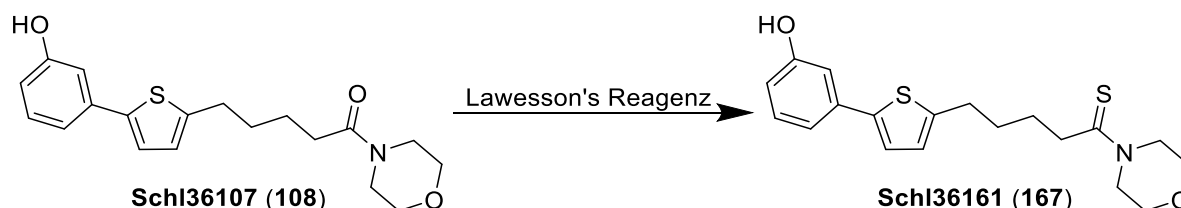
Die Synthese des *N,N*-Diethylcarbonsäurethioamids **Schl36072** erfolgte durch Umsetzung mit dem LAWESSON Reagenz für zwei Stunden bei Raumtemperatur nach MAYHOUB *et al.*^[212]. Es wurde das gewünschte Thioamid **Schl36072** mit einer Ausbeute von 28 % erhalten.



Abbildung 66: Synthese des *N,N*-Diethylcarbonsäurethioamids **Schl36072** ausgehend vom entsprechenden Carbonsäureamid **Schl32359**.

Bei der Synthese des Morpholin-Carbonsäurethioamids **Schl36161** wurde zunächst nach der gleichen Methode vorgegangen (**Tabelle 10**, Eintrag 1). Allerdings führte diese Methode nicht zum gewünschten Thioamid in genügender Ausbeute und Reinheit. Da bei der Darstellung die säulenchromatographische Reinigung erst am darauffolgenden Tag erfolgte, wurde der Ansatz wiederholt und Synthese an einem Tag beendet (**Tabelle 10**, Eintrag 2). Dadurch würde eine eventuelle Zersetzung des Produkts im gelösten Zustand verhindert werden. Jedoch führte auch dieser Ansatz nicht zum Erfolg.

Tabelle 10: Optimierungen zur Synthese des Morpholin-Carbonsäurethioamids **Schl36161**.

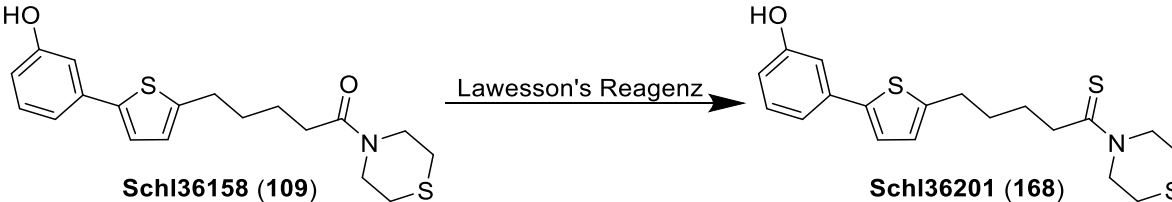


Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	THF	RT, 2 h, Aufarbeitung am darauffolgenden Tag	-
2	THF	RT, 2 h, Aufarbeitung am selben Tag	-
3	1,4-Dioxan	100 °C, 3 h	19 %

Anschließend wurde nach einer Methode von PALANI *et al.*^[213] vorgegangen, nach der als Lösungsmittel 1,4-Dioxan verwendet und das Reaktionsgemisch drei Stunden bei 100 °C erhitzt wurde (**Tabelle 10**, Eintrag 3). Dies führte zum gewünschten Produkt mit einer Ausbeute von 19 %.

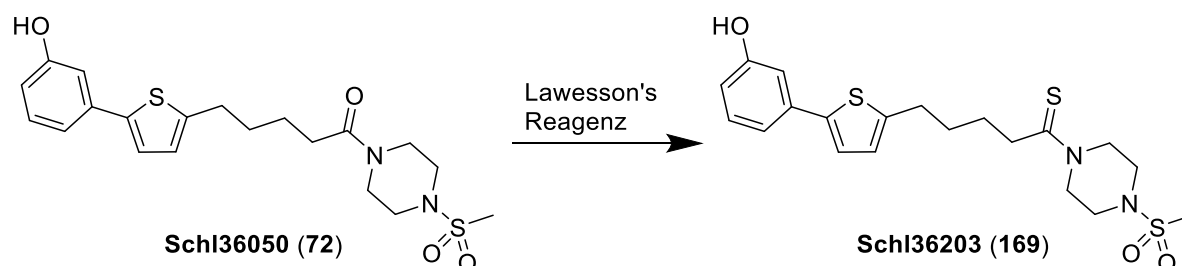
Da sich bei der Darstellung des Morpholin-Carbonsäurethioamid-Derivates **Schl36161** die Vorschrift von PALANI *et al.*^[213] als zielführend erwies, wurde diese Methode zunächst für das Thiomorpholin-Carbonsäurethioamid-Derivat **Schl36201** angewendet (**Tabelle 11**, Eintrag 1). Diese Methode führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **Schl36201**, da sich das Edukt nicht umsetzte. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf sechs Stunden erbrachte keinen oder nur sehr geringen Umsatz, sodass auf die Aufarbeitung des Ansatzes verzichtet wurde (**Tabelle 11**, Eintrag 2). Daraufhin wurde die Methode nach MAYHOUB *et al.*^[212] angewendet (**Tabelle 11**, Eintrag 3). Da nach zwei Stunden Reaktionszeit bei 100 °C kein Umsatz zu erkennen war, wurde der Ansatz bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach zwei Tagen konnte mittels DC-Kontrolle ein vollständiger Umsatz erkannt werden, sodass die Reaktion aufgearbeitet wurde. Diese Methode führte zum gewünschten Produkt mit einer Ausbeute von 25 %. Jedoch konnte dieses Produkt nicht in genügender Reinheit erhalten werden, sodass diese Endstufe nicht an *S. mansoni*-Würmern getestet wurde. Da die analoge Carbonsäureamid Verbindung **Schl36158** eine geringe Toxizität (Kapitel 4.3.5, S.90) zeigte, wurde entschieden, dass eine erneute Synthese dieser Verbindung erfolgen sollte, falls sich die anderen Carbonsäurethioamide *in vitro* bei *S. mansoni* als wirksam ergeben sollten.

Tabelle 11: Optimierung der Synthese des Thiomorpholincarbonsäurethioamids **Schl36201**.

			
Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1	100 °C, 3 h	-
2	1,4-Dioxan	100 °C, 6 h	-
3	THF	RT, 2 d	25 %

Die Synthese des Methylsulfonylpiperazincarbonsäurethioamids **Schl36203** erfolgte parallel zu der des entsprechenden Thiomorpholins **Schl36201**.

Tabelle 12: Optimierung der Synthese des Methylsulfonylpiperazincarbonsäurethioamids **Schl36203**.



Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1,4-Dioxan	100 °C, 3 h	-
2	1,4-Dioxan	85 °C, 3 h	-
3	THF	RT → 50 °C, 20 h	-
4	THF	RT, 2 d	23 %

Zunächst wurde auch hier nach der Methode von PALANI *et al.*^[213] vorgegangen, wobei jedoch nur ein sehr geringer Umsatz erzielt werden konnte (**Tabelle 12**, Eintrag 1). Da die Synthese des *N,N*-Diethylcarbonsäurethioamids **Schl36072** bei Raumtemperatur erfolgte, wurde zunächst die Temperatur von den vorgeschriebenen 100 °C auf 85 °C reduziert (**Tabelle 12**, Eintrag 2). Diese Änderung der Reaktionsparameter führte jedoch nicht zu einem erhöhten Umsatz, sodass die Methode von MAYHOUB *et al.*^[212] angewendet wurde (**Tabelle 12**, Eintrag 3). Nachdem nach 16 h bei Raumtemperatur nur ein sehr geringer Umsatz mittels DC ermittelt werden konnte, wurde die Reaktionslösung für 4 h auf 50 °C erwärmt. Jedoch konnte auch bei diesem Ansatz nur das Edukt isoliert werden. Die erfolgsbringende Methode war letztendlich das Rühren der Reaktionslösung über zwei Tage bei Raumtemperatur. Nach erfolgreicher Reinigung mittels Säulenchromatographie konnte das gewünschte Methylsulfonylpiperazinthioamid mit einer Ausbeute von 23 % dargestellt werden.

Zusammenfassend lässt feststellen, dass die Synthese der Carbonsäurethioamide erfolgreich war, die Ausbeuten der Reaktionen jedoch gering ausfielen. Die Synthese des Thiomorpholincarbonsäurethioamid **Schl36201** führte nicht zu sauberem Produkt, sodass dieses nicht bei den *in vitro*-Tests verwendet wurde.

4.4.2. *In vitro*-Testung der Carbonsäurethioamide

Die hergestellten Carbonsäurethioamide wurden *in vitro* bei einer initialen Substanzkonzentration von 25 μ M an den Schistosomen getestet (**Abbildung 67**).

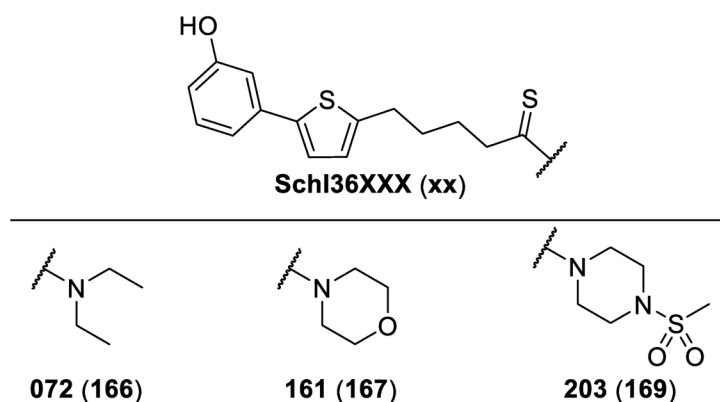


Abbildung 67: Synthetisierte und *in vitro*-getestete Carbonsäurethioamide.

Wie in **Abbildung 68** zu sehen ist, führt keins der getesteten Carbonsäurethioamide zu einer signifikanten Reduktion der Eiproduktion. Das *N,N*-Diethylthioamid **Schl36072** und das Morphinthioamid **Schl36161** führten lediglich zu einer Reduktion der Eiproduktion von 69 %, Vitalität und Motilität der Wurmpaare wurden nicht beeinträchtigt.

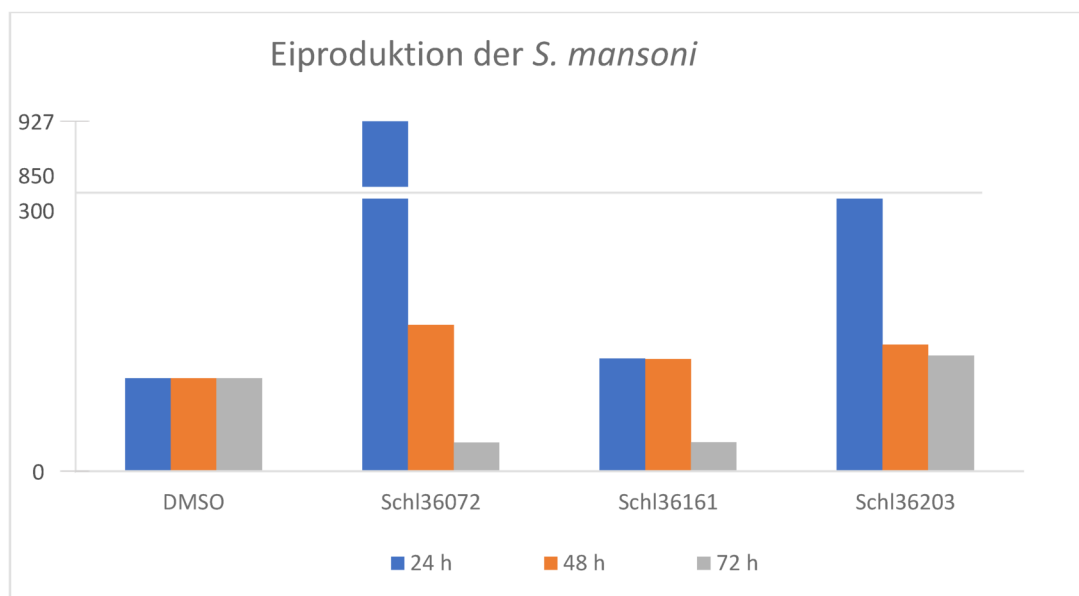


Abbildung 68: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Carbonsäurethioamiden bei 25 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Da die Modifikation der Carbonsäureamide zu den entsprechenden Thioamiden zu einem Verlust der antischistosomalen Aktivität führte, wurde mit der Modifizierung der Alkylkette am Thiophen begonnen.

4.5. Derivatisierung der Alkylkette am Thiophen

4.5.1. Synthese der Derivate mit modifizierter Alkylkette am Thiophen

In den Vorarbeiten von P. MÄDER wurde die Länge der Alkylkette am Thiophen variiert und auf fünf Glieder optimiert.^[194] Es wurde bisher jedoch nur der Einfluss der Länge der Alkylkette untersucht. Als Nächstes galt es zu überprüfen, ob die Alkylkette durch konjugierte Doppelbindungen oder durch einen aromatischen Ring ersetzt werden könnte, und inwiefern sich dieser Austausch auf die biologische Aktivität auswirkt.

Zunächst wurden die Derivate mit den konjugierten Doppelbindungen dargestellt. Da zum Zeitpunkt dieser Synthese noch keine zytotoxikologischen Ergebnisse vorhanden waren, wurden alle Amine, die eine antischistosomale Wirkung besaßen, an die Carbonsäure mit den konjugierten Doppelbindungen gekuppelt. **Abbildung 69** zeigt die geplanten Pentadiencarbonsäuren.

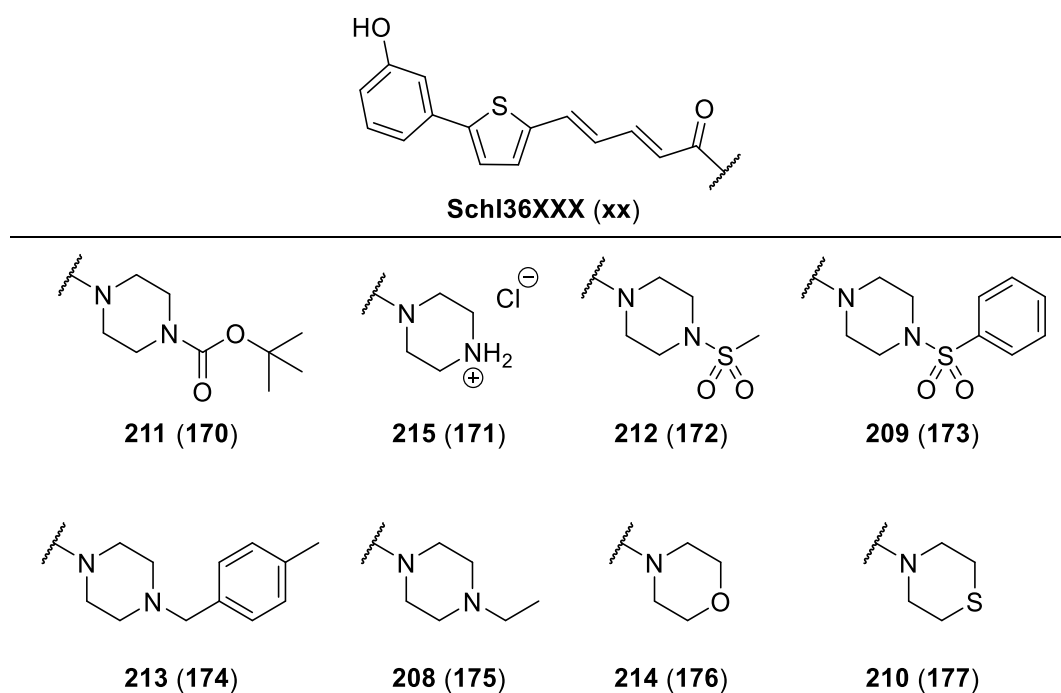
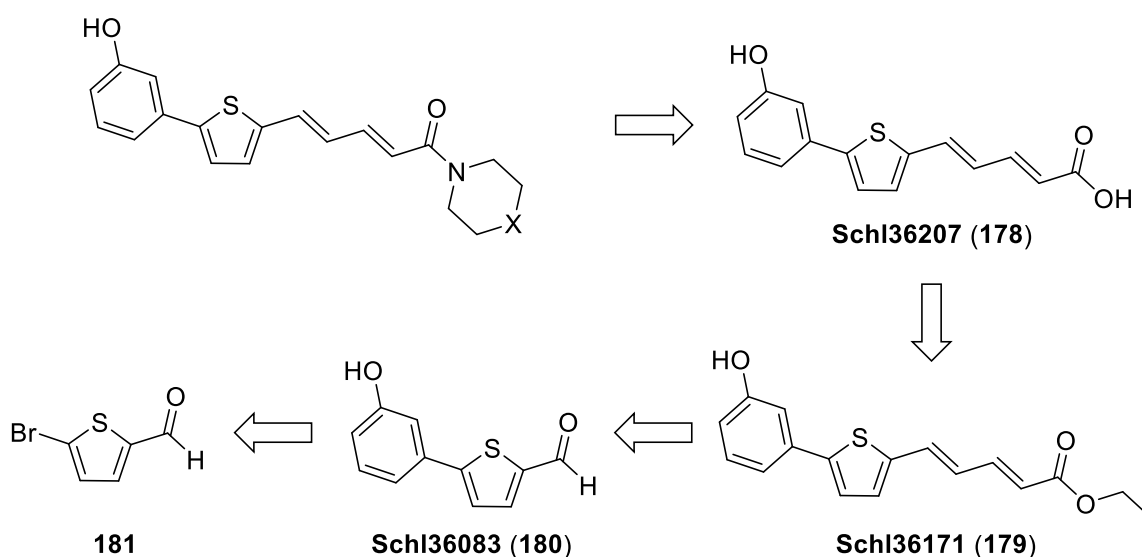


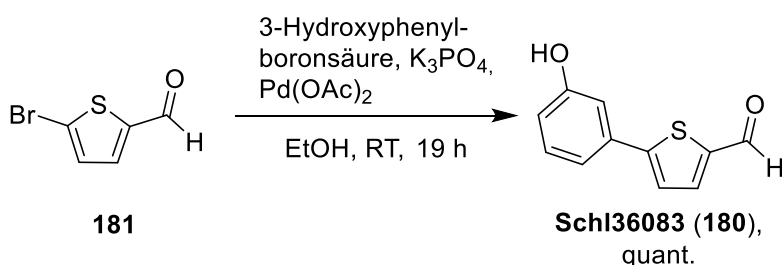
Abbildung 69: Geplante Pentadiencarbonsäureamide.

Die Synthese der geplanten Derivate sollte in vier Stufen erfolgen. Ausgehend von 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd **181** sollte durch eine SUZUKI-Kupplung mit 3-Hydroxyphenylboronsäure das Zwischenprodukt **Schl36083** erhalten werden. Eine anschließende HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion sollte die Einführung der Doppelbindungen gewährleisten. Durch eine Verseifung und eine abschließende EDC/HOBt-Kupplung sollten die gewünschten Carbonsäureamide (**Abbildung 69**) erhalten werden. **Schema 23** zeigt die erarbeitete Retrosynthese der gewünschten Endstufen.



Schema 23: Retrosynthese der Carbonsäureamide mit konjugierten Doppelbindungen.

Die SUZUKI-Reaktion erfolgte durch die Reaktion von 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd mit 3-Hydroxyphenylboronsäure. Als Katalysator fand $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ Verwendung (**Schema 24**). Die Synthese verlief problemlos und lieferte das Produkt in quantitativen Ausbeuten.

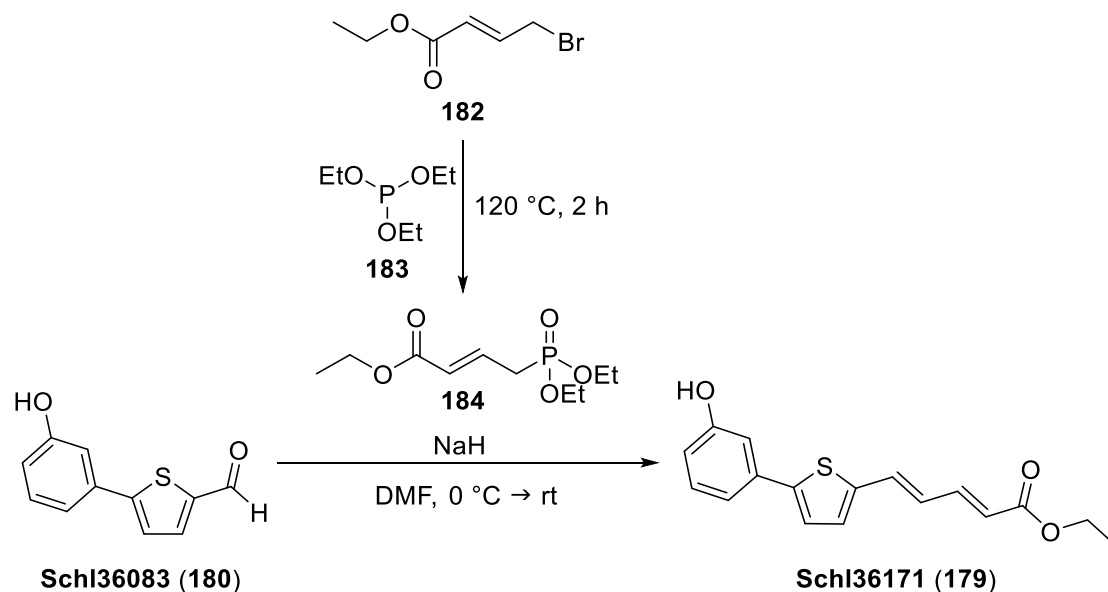


Schema 24: SUZUKI-Reaktion von 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd mit 3-Hydroxyphenylboronsäure.

Anschließend wurde die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion durchgeführt. Hierzu wurde zunächst das Phosphonat **184** *in situ* aus Ethyl-4-brombut-2-enoat (**182**) und Triethylphosphit (**183**) durch zweistündiges Erhitzen dargestellt. Dieses wurde mit NaH

deprotoniert und anschließend das Biarylcarbaldehyd **Schl36083** langsam hinzugegeben. Zunächst wurde eine Reaktionszeit von 60 min ausprobiert. Dies führte jedoch zu einer schlechten Ausbeute von 36 % (**Tabelle 13**, Eintrag 1). Außerdem wurde ein *E/Z*-Verhältnis des Produkts **Schl36171** von 6:1 mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelt. Eine säulenchromatographische Trennung beider Isomere ist trotz der Auswahl eines Laufmittels, in dem die Isomere einen niedrigen R_f -Wert besaßen, nicht gelungen. Es wurde vermutet, dass die geringe Ausbeute dadurch zustande gekommen ist, dass sich das Phosphonat **184** im ersten Schritt nicht vollständig gebildet hatte. Daraufhin wurde die Menge des Ethyl-4-brombut-2-enoats **182** auf 2.0 eq. erhöht (**Tabelle 13**, Eintrag 2). Zudem wurde die Zeit der Reaktion des Biarylcarbaldehyds **Schl36083** mit dem Phosphonat **184** auf 100 min erhöht, um so die Bildung des *E*-Isomers zu begünstigen. Diese Optimierungen führten zu einer erhöhten Ausbeute von 80 % und einem *E/Z*-Verhältnis von 8:1.

Tabelle 13: Modifikationen der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion.

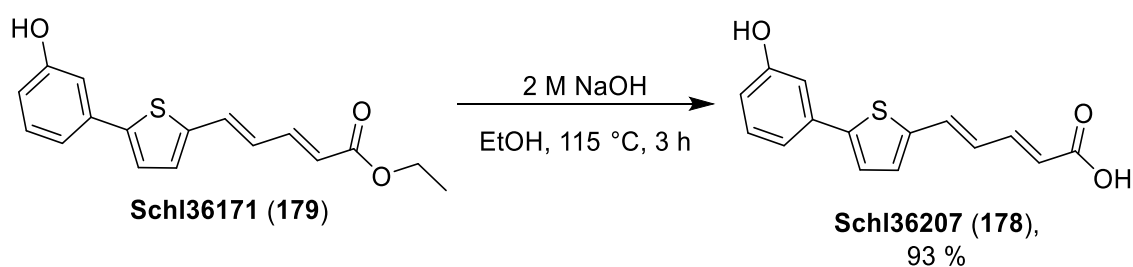


Eintrag	Ethyl-4-bromobut-2-enoat [eq.]	Reaktionszeit ^[a] [min]	Ausbeute [%]	<i>E/Z</i> - Verhältnis ^[b]
1	1.0	60	36	6:1
2	2.0	100	80	8:1
3	2.0	150	70	20:1

^[a]Die Reaktionszeit bezieht sich auf die Reaktion des Biarylcarbaldehyds **Schl36038** zum gewünschten Produkt **Schl36171**; ^[b]Das *E/Z*-Verhältnis wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelt

Da die vorherige Modifikation zu einer besseren Ausbeute und einem besseren *E/Z*-Verhältnis geführt hatten, wurde getestet, ob durch weitere Verlängerung der Reaktionszeit auf 150 min eine erneute Verbesserung des *E/Z*-Verhältnis erzielt werden könnte (**Tabelle 13**, Eintrag 3). Die DC-Kontrollen zeigten jedoch die Bildung des *Z*-Isomers. Bei der säulenchromatographischen Reinigung wurden bei diesem Ansatz die ersten Fraktionen, in denen primär das *Z*-Isomer anwesend war, ausgelassen. Das Auftreten von Mischfraktionen erklärte die geringere Ausbeute von 70 % im Vergleich zum vorherigen Ansatz. Durch diese Methode konnte ein zufriedenstellendes *E/Z*-Verhältnis von 20:1 erzielt werden und es wurde mit der weiteren Synthese fortgefahren.

Der durch die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion erhaltene Ethylester wurde im Anschluss verseift (**Schema 25**).



Schema 25: Verseifung des Biarylalkylcarbonsäureethylesters mit konjugierten Doppelbindungen im Linker **Schl36171**.

Die Reaktion verlief problemlos und lieferte das Produkt in einer Ausbeute von 93 %. Die Bildung des (**Z**)-**Schl36171** (**Abbildung 70**) konnte bei der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion trotz Verlängerung der Reaktionszeit und niedrigen Temperaturen nicht vollständig unterbunden werden. Daher wurde untersucht, ob sich der Anteil des (**Z**)-**Schl36207** (**Abbildung 70**) durch UV-Einstrahlung der Wellenlänge $\lambda = 366$ nm verringern ließ. Dazu wurde die Carbonsäure **Schl36207** in MeOH- D_4 gelöst und für eine bestimmte Zeit mit UV-Licht besagter Wellenlänge bestrahlt. Die Reaktionskontrolle wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie durchgeführt. Diese Untersuchung führte zu interessanten Erkenntnissen. **Abbildung 71** zeigt die ^1H -NMR-Spektren, die am Anfang, nach 1 h, nach 3 h und nach 7 h gemessen wurden. Es fällt deutlich auf, dass der Anteil des (**Z**)-**Schl36207** nicht wie erwartet geringer, sondern größer wurde. Während am Anfang ein *E/Z*-Verhältnis von 13:1 vorlag, war schon nach einer Stunde Reaktionszeit nur noch ein Verhältnis von 3:2 zu

verzeichnen. Nach 7 h Reaktionszeit war mit einem *E/Z*-Verhältnis von 2:3 der *Z*-Anteil größer als der *E*-Anteil. Diese Ergebnisse ließen vermuten, dass es sich beim **(Z)-Schl36171** um das stabilere Produkt handelte. Dies könnte erklären, warum bei einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion, in der das *E*-Isomer hauptsächlich gebildet werden sollte, in diesem Fall auch das *Z*-Isomer gebildet wurde.

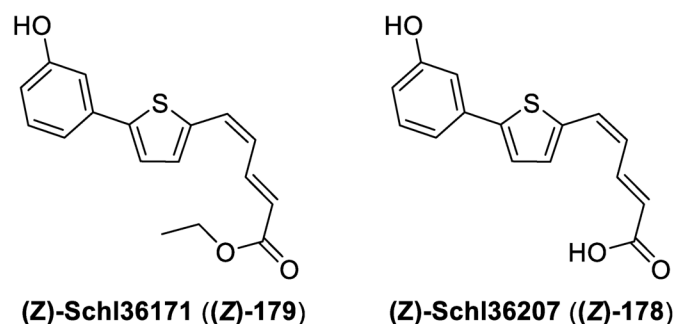


Abbildung 70: Struktur des bei der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion entstandenen *Z*-Isomers **(Z)-Schl36171** und die analoge verseifte Verbindung **(Z)-Schl36207**.

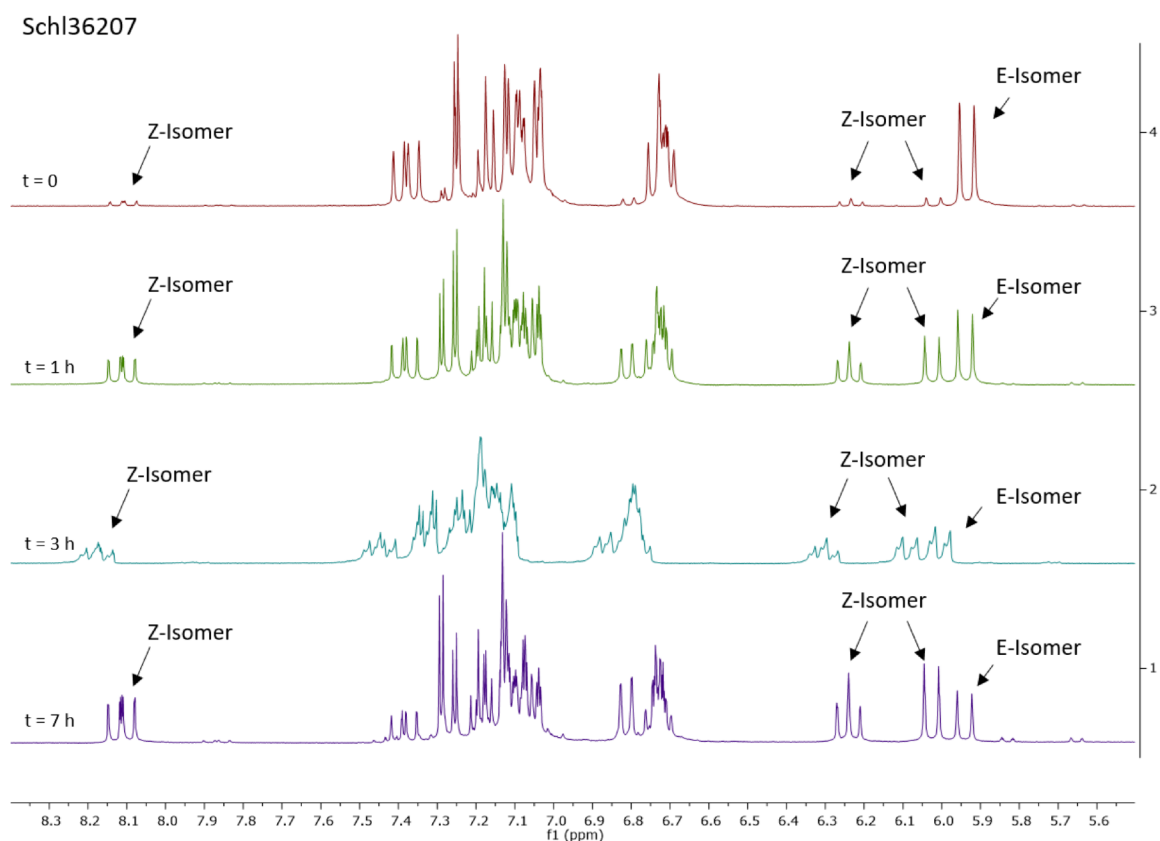
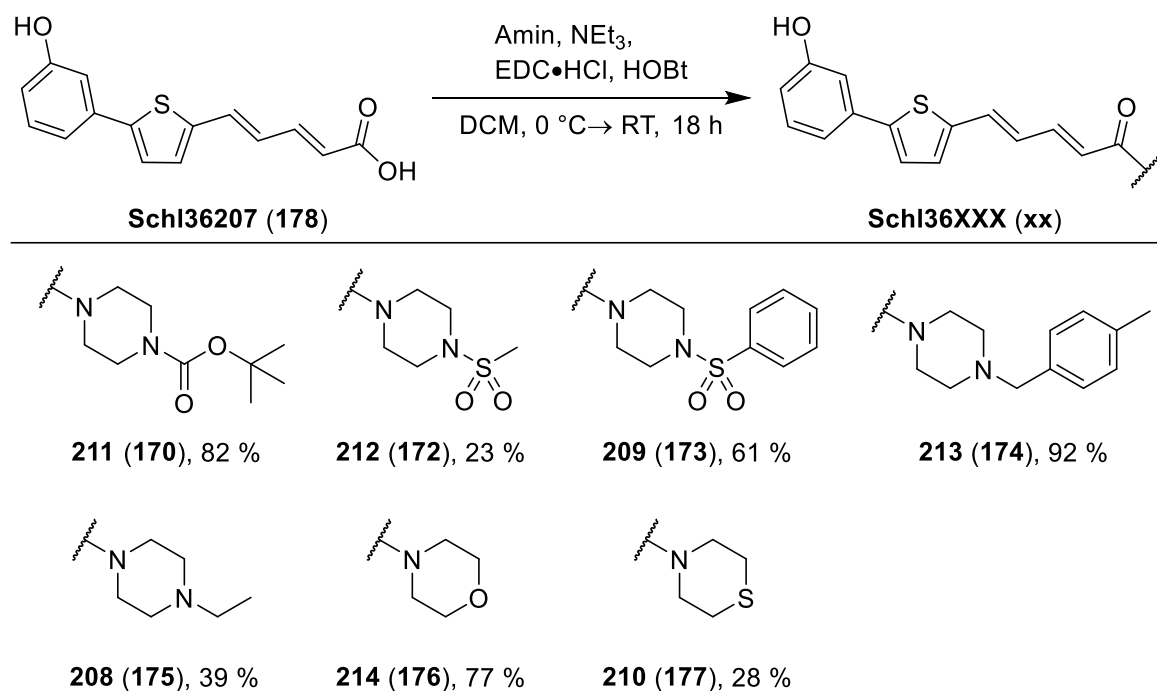


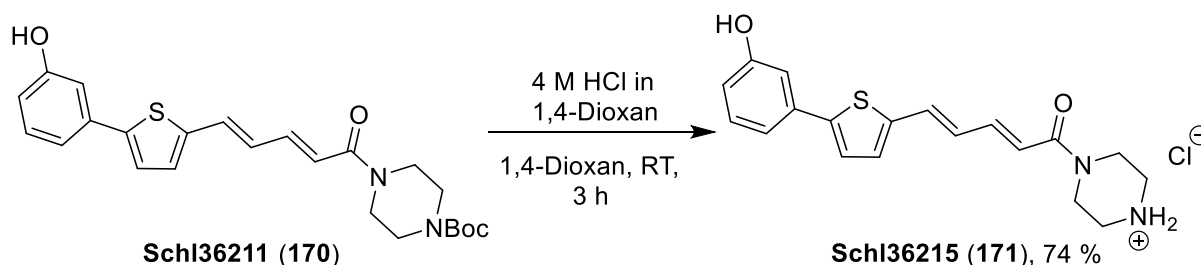
Abbildung 71: ¹H-NMR-Spektren der Carbonsäure mit konjugierten Doppelbindungen **Schl36207** vor der Isomerisierung (rot), nach 1 h (grün), nach 3 h (blau) und nach 7 h (lila) Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 366 \text{ nm}$.

Die anschließende EDC/HOBt Kupplung verlief nach der gleichen Methode, wie bereits bei der Darstellung der Carbonsäureamide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe in Kapitel 4.3.3 (S.59) beschrieben. **Schema 26** zeigt die dargestellten Pentadiencarbonsäureamide. Die vergleichsweise geringen Ausbeuten waren darauf zurückzuführen, dass die Reinigung dieser Derivate zusätzlich zur Säulenchromatographie eine Umkristallisation erforderte.



Schema 26: Darstellung der Pentadiencarbonsäureamide.

Das unsubstituierte Piperazinderivat **Schl36215** wurde ausgehend vom Boc-geschützten Piperazin-Derivat **Schl36211** dargestellt. Dies erfolgte nach der gleichen Methode wie beim analogen Piperazin-Derivat **Schl36093** (Kapitel 4.3.3, S.59) mit 4 M HCl in 1,4-Dioxan (**Schema 27**).



Schema 27: Entschützung des Pentadiencarbonsäure-Piperazids **Schl36211** zum entsprechenden unsubstituierten Piperazids **Schl36215**.

Das gewünschte unsubstituierte Piperazin-Derivat **Schl36215** konnte mit einer Ausbeute von 74 % isoliert werden.

Insgesamt wurden alle gewünschten Pentadiencarbonsäureamide und die entsprechende Pentadiencarbonsäure **Schl36207** für die *in vitro* Testung erhalten.

Als Nächstes wurden Benzoessäureamide dargestellt. Die in Kapitel 4.3.5 beschriebenen zytotoxikologischen Tests wurden im Laufe der Synthesen der Derivate mit Phenyl-Linker durchgeführt, weshalb nur eine begrenzte Anzahl an Aminen in das modifizierte Gerüst eingebaut wurde. Die Liste der darzustellenden Carbonsäureamide wurde auf die Derivate verkürzt, die keine bzw. nur eine geringe Zytotoxizität aufwiesen. Derivate, die bis zu diesem Zeitpunkt schon dargestellt worden waren, sollten im Anschluss dennoch *in vitro* an den Schistosomen getestet werden. Die Liste der geplanten Benzoessäureamide ist in **Abbildung 72** gezeigt.

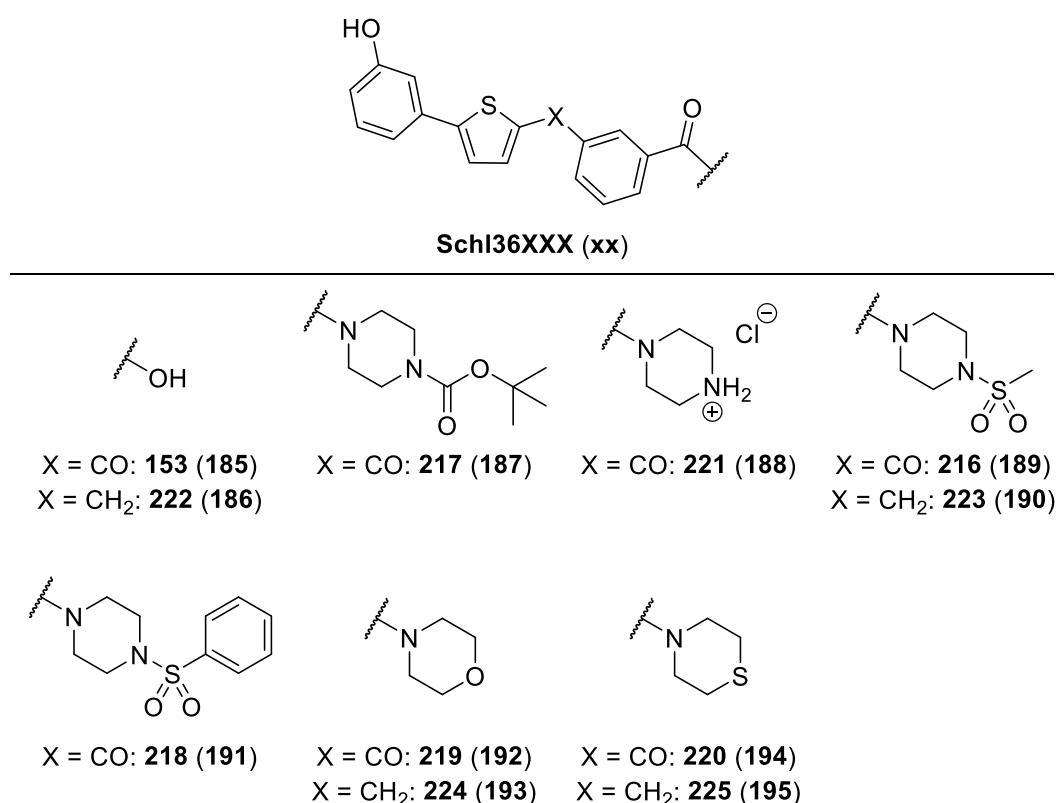
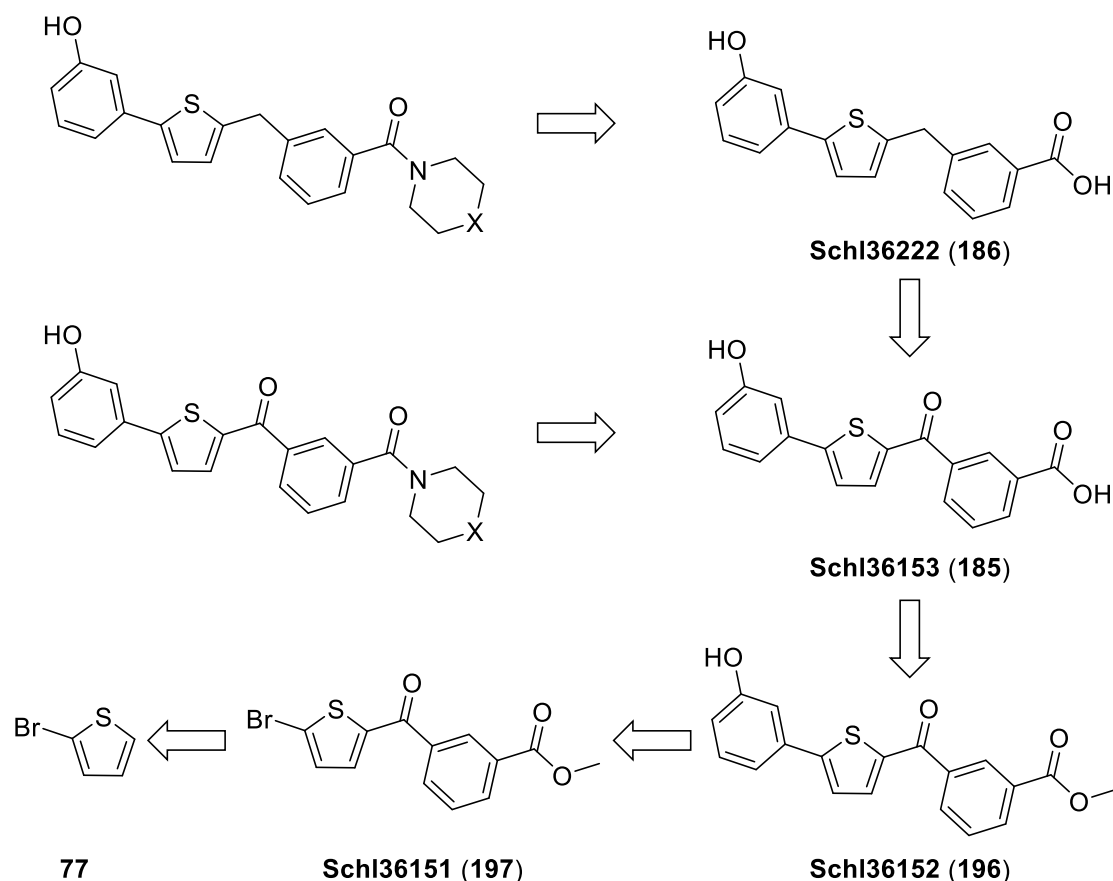


Abbildung 72: Geplante Benzoessäure-Derivate mit einem Phenylring im Linker.

Auch bei dieser Modifikation sollten Derivate mit und ohne Keto-Carbonylgruppe an gewohnter Position hergestellt und *in vitro* getestet werden.

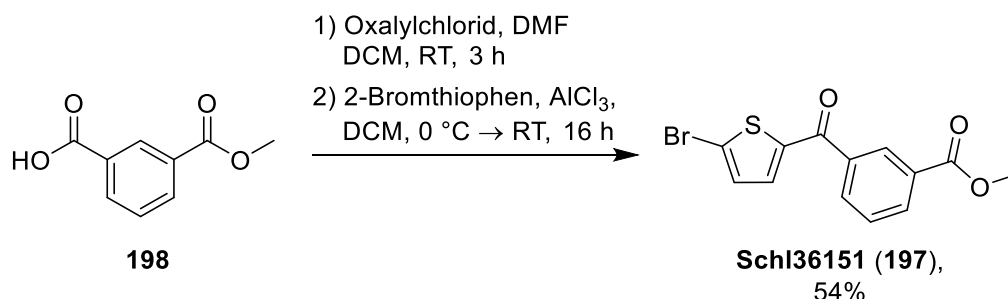
Die Synthese dieser Derivate sollte in einer vier bzw. fünfstufigen Reaktionsabfolge ausgehend von 2-Bromthiophen realisiert werden (**Schema 28**). Zunächst sollte das 2-Bromthiophen mit Isophthalsäurechloridmonomethylester, welches aus Isophthalsäuremonomethylester zuvor *in situ* hergestellt werden sollte, einer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung unterzogen werden. Dies sollte zum gewünschten Zwischenprodukt **Schl36151** führen. Eine anschließende SUZUKI-Reaktion und Verseifung sollte die Carbonsäure mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36153** liefern. An dieser Stelle sollte der Ansatz zweigeteilt werden. Ein Teil sollte direkt mit den entsprechenden Aminen zu Carbonsäureamiden umgesetzt werden, beim anderen Teil sollte zunächst die Keto-Carbonylgruppe durch eine WOLFF-KISHNER-Reduktion reduziert werden und anschließend die Umsetzung mit den entsprechenden Aminen erfolgen.



Schema 28: Retrosynthese zur Darstellung der Benzoesäureamide.

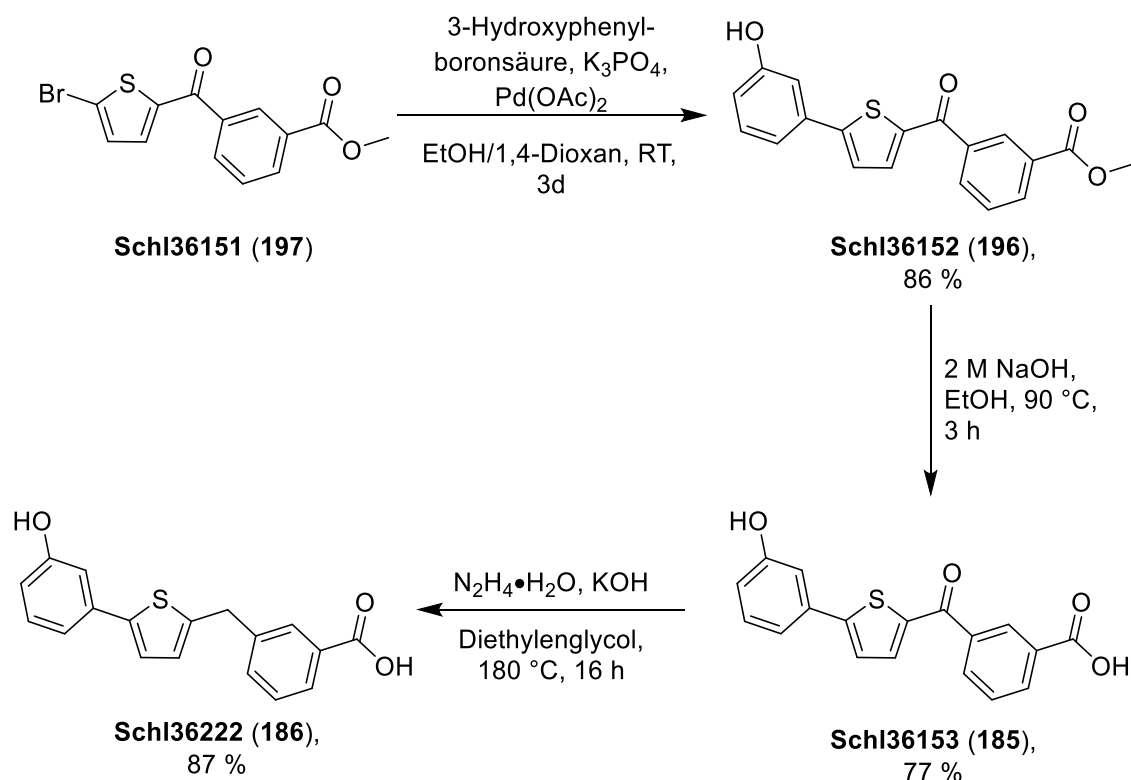
Zuerst wurde der Isophthalsäure-Monomethylester **198** mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF versetzt (**Schema 29**). Nach drei Stunden Reaktionszeit wurde das entstandene Säurechlorid in einer FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion nach der

bereits zur Synthese der Ausgangssubstanz **Schl32356** beschriebenen Methode mit 2-Bromthiophen umgesetzt. Die Reaktion verlief problemlos und nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Produkt **Schl36151** mit einer Ausbeute von 54 % erhalten.



Schema 29: FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion von 2-Bromthiophen mit Isophthalsäure-Monomethylester.

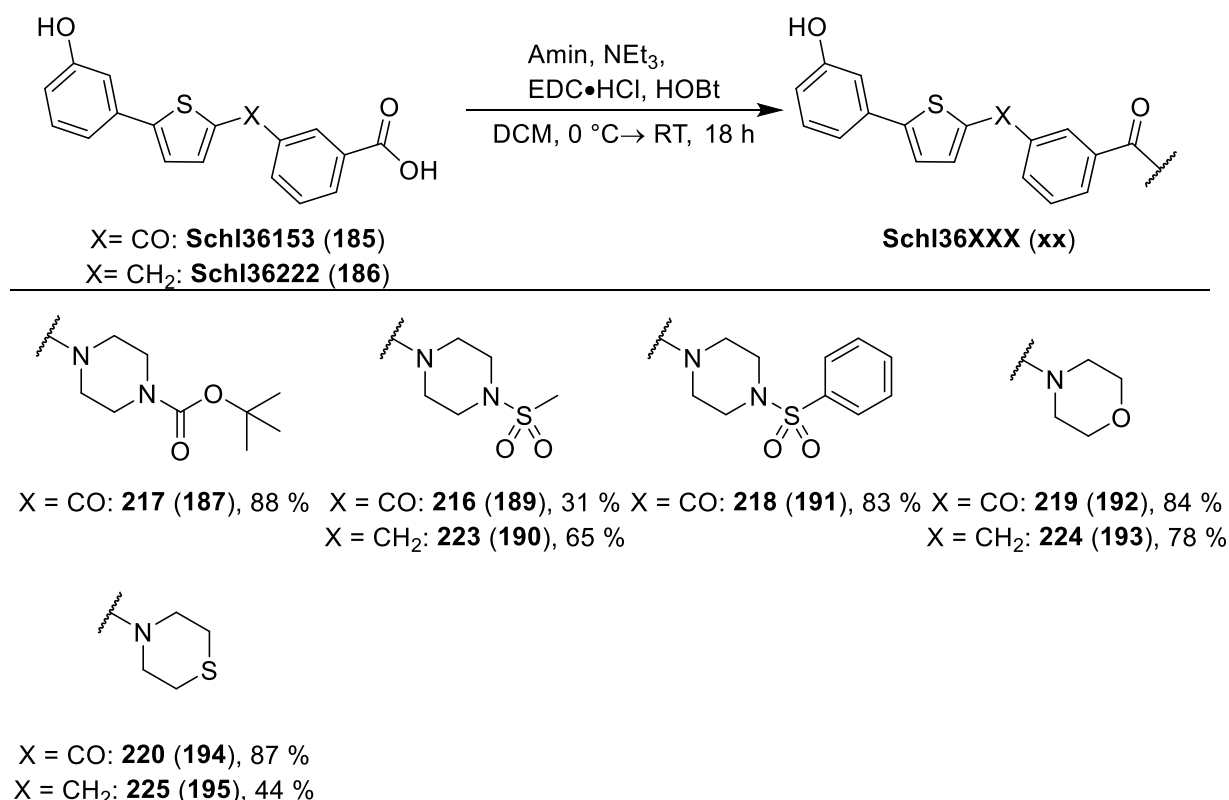
Bei der anschließenden SUZUKI-Reaktion bestand Optimierungsbedarf. Es wurde zunächst nach der gleichen Methode wie zur Darstellung der Ausgangssubstanz verfahren, jedoch wurde bereits bei der Vorbereitung der Reaktion bemerkt, dass sich das Edukt **Schl36151** nicht vollständig in EtOH gelöst hatte. Daher wurde befürchtet, dass die Edukte nicht vollständig umgesetzt werden würden. Es wurde bis zur vollständigen Lösung des Edukts **Schl36151** zusätzlich 1,4-Dioxan hinzugegeben. Durch diese Methode konnte die gewünschte Benzoesäure **Schl36152** mit einer Ausbeute von 86 % dargestellt werden (**Schema 30**).



Schema 30: Synthese der Benzoesäuren mit (**Schl26153**) und ohne (**Schl36222**) Keto-Carbonylgruppe ausgehend von der Biaryl-Verbindung **Schl36151**.

Bei der anschließenden Verseifung konnte die Benzoesäure mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36153** mit einer Ausbeute von 77 % erhalten werden (**Schema 30**). Durch eine WOLFF-KISHNER-Reduktion nach der bereits zuvor beschriebenen Methode^[194] wurde die gewünschte Benzoesäure ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36222** mit einer Ausbeute von 87 % isoliert (**Schema 30**). Die Synthesen der Benzoesäuren **Schl36153** und **Schl36222** konnten erfolgreich in einer drei- bzw. vierstufigen Synthese realisiert werden. Über alle Stufen gerechnet wurde die Benzoesäure mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36153** mit einer Ausbeute von 35 % und die analoge Verbindung ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36222** mit einer Ausbeute von 30 % erhalten.

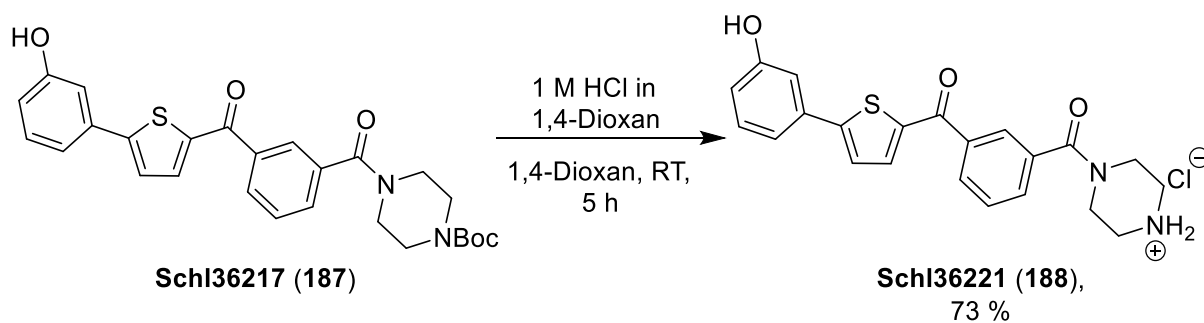
Zuletzt wurden die erhaltenen Carbonsäuren mit Hilfe der Kupplungsreagenzien EDC und HOBt zu Carbonsäureamiden umgesetzt. **Schema 31** zeigt die erhaltenen Carbonsäureamide und die jeweiligen Ausbeuten. Es wurden Ausbeuten zwischen 31 % (für das Methylsulfonylpiperazin mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36216**) und 88 % (für das Boc-Piperazin mit Keto-Carbonylgruppe) erzielt.



Schema 31: Durchgeführte Amidkupplungen der Benzoesäure mit Keto-Carbonylgruppe (**Schl36153**) und ohne Keto-Carbonylgruppe (**Schl36222**).

Die Reaktionen führten ausnahmslos zu den gewünschten Amiden. Jedoch reichte eine säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte bei fast allen Amiden nicht aus, sodass die Produkte anschließend aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert werden mussten. Dazu eignete sich meistens Isopropanol. Das Thiomorpholin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36220** wurde jedoch aus EtOAc und das Methylsulfonylpiperazin ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36223** aus Cyclohexan umkristallisiert.

Das Boc-geschütztes Piperazin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36217** wurde anschließend unter sauren Bedingungen entschützt (**Schema 32**). Diese Reaktion verlief ebenfalls problemlos und lieferte das gewünschte Produkt **Schl36221** mit einer Ausbeute von 73 %.



Schema 32: Entschützung des Boc-geschützten Piperazids mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36217**.

4.5.2. *In vitro*-Testung der Derivate mit modifizierter Alkylkette am Thiophen

Die dargestellten Pentadiencarbonsäure-Derivate (**Abbildung 73**) wurden anschließend bei einer initialen Konzentration von 25 μM an adulten *S. mansoni*-Pärchen getestet.

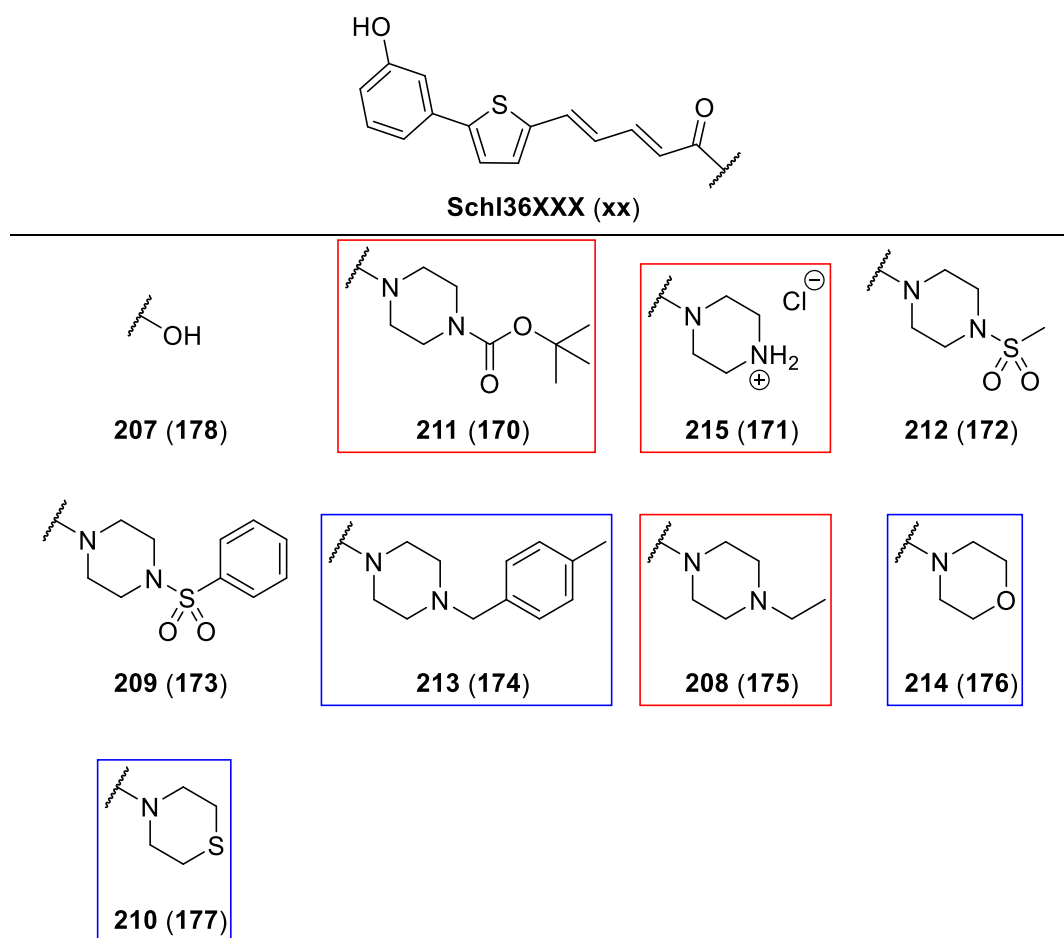


Abbildung 73: Dargestellte Pentadiencarbonsäure-Derivate. Rote Umrandungen zeigen die Substanzen, die bei 25 μM eine antischistosomale Aktivität besitzen. Blaue Umrandungen markieren die Substanzen, die lediglich eine Eizahl-reduzierende Wirkung zeigen.

Die in **Abbildung 73** gezeigten Derivate ließen sich aufgrund der Ergebnisse der biologischen Testung in drei Kategorien einteilen. Die erste Kategorie beinhaltete wirkungslose Substanzen und damit sowohl die freie Carbonsäure **Schl36207** als auch das Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36212** und das Phenylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36209**. Die Eiproduktion der Schistosomen bei der Behandlung mit diesen drei Substanzen ist in **Abbildung 74** gezeigt. Sowohl die freie Carbonsäure **Schl36207** als auch das Methylsulfonylpiperazin **Schl36212** zeigten keine signifikante Reduktion der Eiproduktion. Andere Phänotypen, wie Entpaarung oder durch Lichtmikroskop erkennbare morphologische Veränderungen wurden nicht beobachtet. Das Phenylsulfonylpiperazin **Schl36209** zeigte eine deutliche Reduktion der Eiproduktion, jedoch konnten keine anderen Phänotypen beobachtet werden.

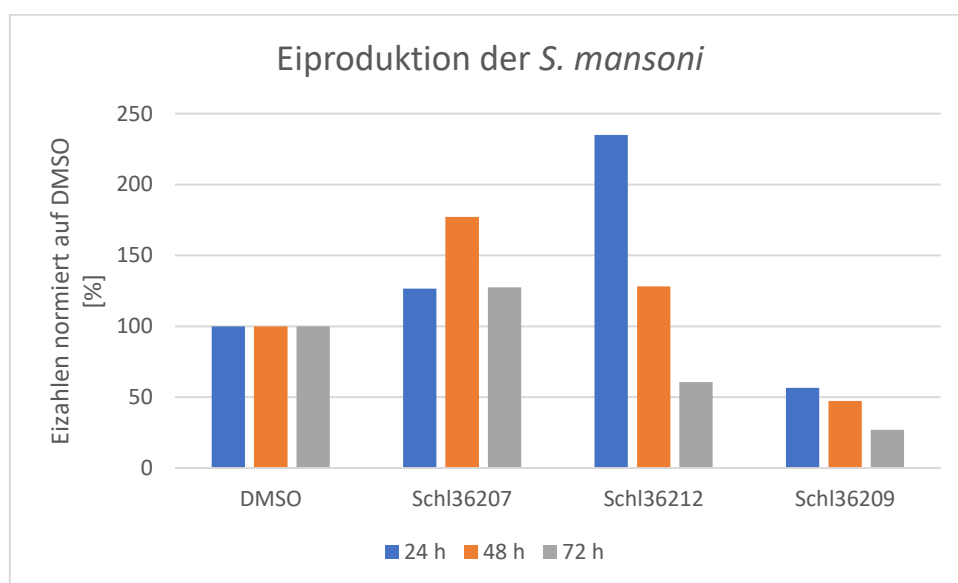


Abbildung 74: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit der freien Carbonsäure **Schl36207**, dem Methylsulfonylpiperazin **Schl36212** und dem Phenylsulfonylpiperazin **Schl36209** bei 25 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Die zweite Kategorie beinhaltete Substanzen, die bei einer Substanzkonzentration von 25 μ M eine signifikante Eizahl-reduzierende Wirkung ausübten (**Abbildung 75**). Zudem sind die Pärchen nicht mehr an der Petrischale angesaugt.

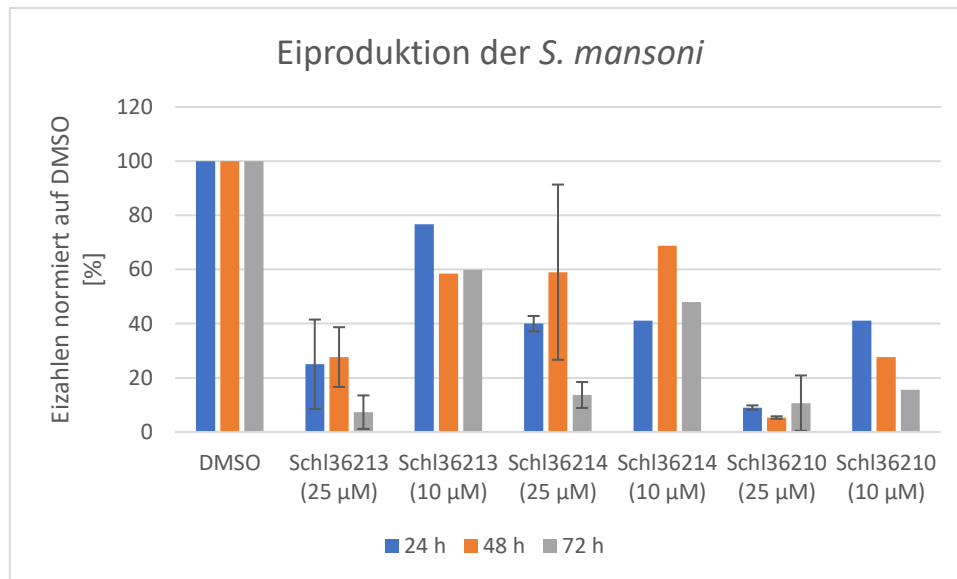


Abbildung 75: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit *p*-Methylbenzylpiperazin **Schl36213**, dem Morpholin-Derivat **Schl36214** und dem Thiomorpholin-Derivat **Schl36210** bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Keine anderen Phänotypen wie beispielsweise eine Reduktion der Vitalität und Motilität wurde beobachtet. Bei Verringerung der Substanzkonzentration auf 10 µM wurde weiterhin eine Eizahl-reduzierende Wirkung bei allen drei Substanzen notiert. Jedoch waren beim *p*-Methylbenzylpiperazin **Schl36213** und dem Thiomorpholin-Derivat **Schl36210** noch 40 % bzw. 90 % der Pärchen angesaugt. Wie auch bei 25 µM Substanzkonzentration wurden hier ebenfalls keine weiteren Phänotypen vermerkt. Bei dem Morpholin-Derivat **Schl36214** war nach 72 h lediglich ein Paar noch an der Petrischale angesaugt. Aufgrund des Fehlens von weiteren Phänotypen wurde diese Substanz in die Kategorie der schwach antischistosomal aktiven Substanzen eingeordnet.

Die dritte Kategorie beinhaltet ebenfalls Substanzen, die bei 25 µM eine Eizahl-reduzierende Wirkung verursachen (**Abbildung 76**). Zudem wurde bei diesen Derivaten mindestens ein weiterer Phänotyp beobachtet.

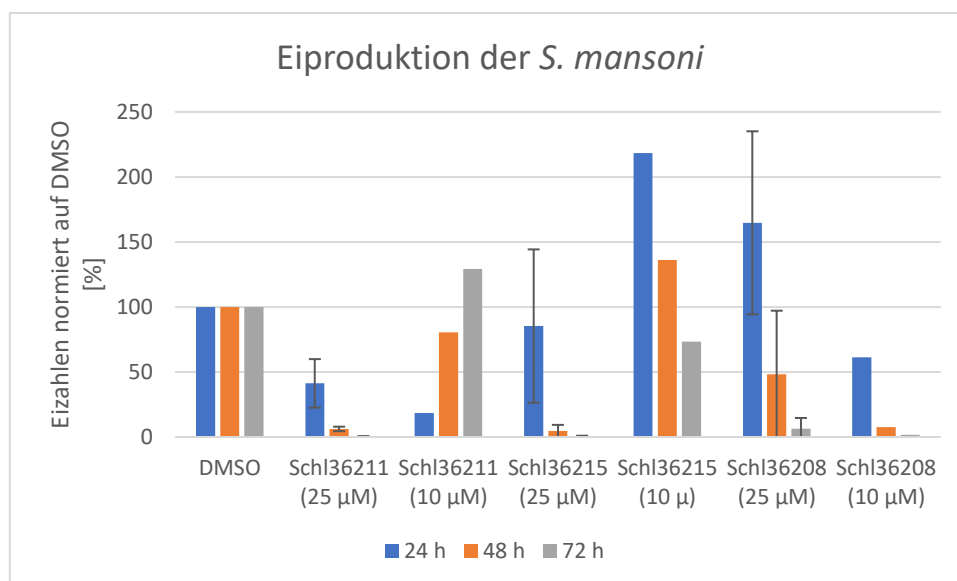


Abbildung 76: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit dem Boc-Piperazin **Schl36211**, dem ungeschützten Piperazin **Schl36215** und dem Ethylpiperazin **Schl36208** bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Zu dieser Kategorie gehört das Boc-Piperazid **Schl36211**, das unsubstituierte Piperazid **Schl36215** und das Ethylpiperazid **Schl36208**. Bei einer Substanzkonzentration von 25 µM wurde bei allen drei Substanzen eine nahezu vollständige Hemmung der Eiproduktion (94 %-99 %) beobachtet. Das Boc-Piperazid **Schl36211** und das unsubstituierte Piperazid **Schl36215** verhielten sich ähnlich wie die analogen Derivate mit einer Alkylkette am Thiophen (**Schl36089** und **Schl36093**). Die Effekte traten beim Boc-Piperazid **Schl36211** im Vergleich zum ungeschützten Piperazid **Schl36215** verzögert auf. Der Grund für diese Beobachtung könnte sein, dass das Boc-Piperazid **Schl36211** erst in seine aktive Form, das ungeschützte Piperazid **Schl36215**, umgewandelt werden muss, ehe es eine Wirkung zeigt. Beim ungeschützten Piperazid wurde zudem noch eine komplette Entpaarung nach 72 h beobachtet, die Schistosomen waren nicht mehr an der Petrischale angesaugt und es wurde eine verringerte Motilität beobachtet. Beim Boc-Piperazid **Schl36211** konnte ebenfalls eine verringerte Motilität der Würmer verzeichnet werden. Lediglich 40% der Würmer hatten sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes entpaart, jedoch waren nahezu alle Würmer nicht an der Petrischale angesaugt. Außerdem wurde bei beiden Derivaten eine Dilatation des Darmes beobachtet (**Abbildung 77**, B). Bei der Behandlung der Schistosomen mit dem ungeschützten Piperazid **Schl36215** wurde

ein Verlust der inneren Struktur des Darmes und des Ovars nach 72 h notiert (**Abbildung 77**, C). Bei einer Verringerung der Substanzkonzentration auf 10 μM wurde ein Verlust der antischistosomalen Wirkung beobachtet.

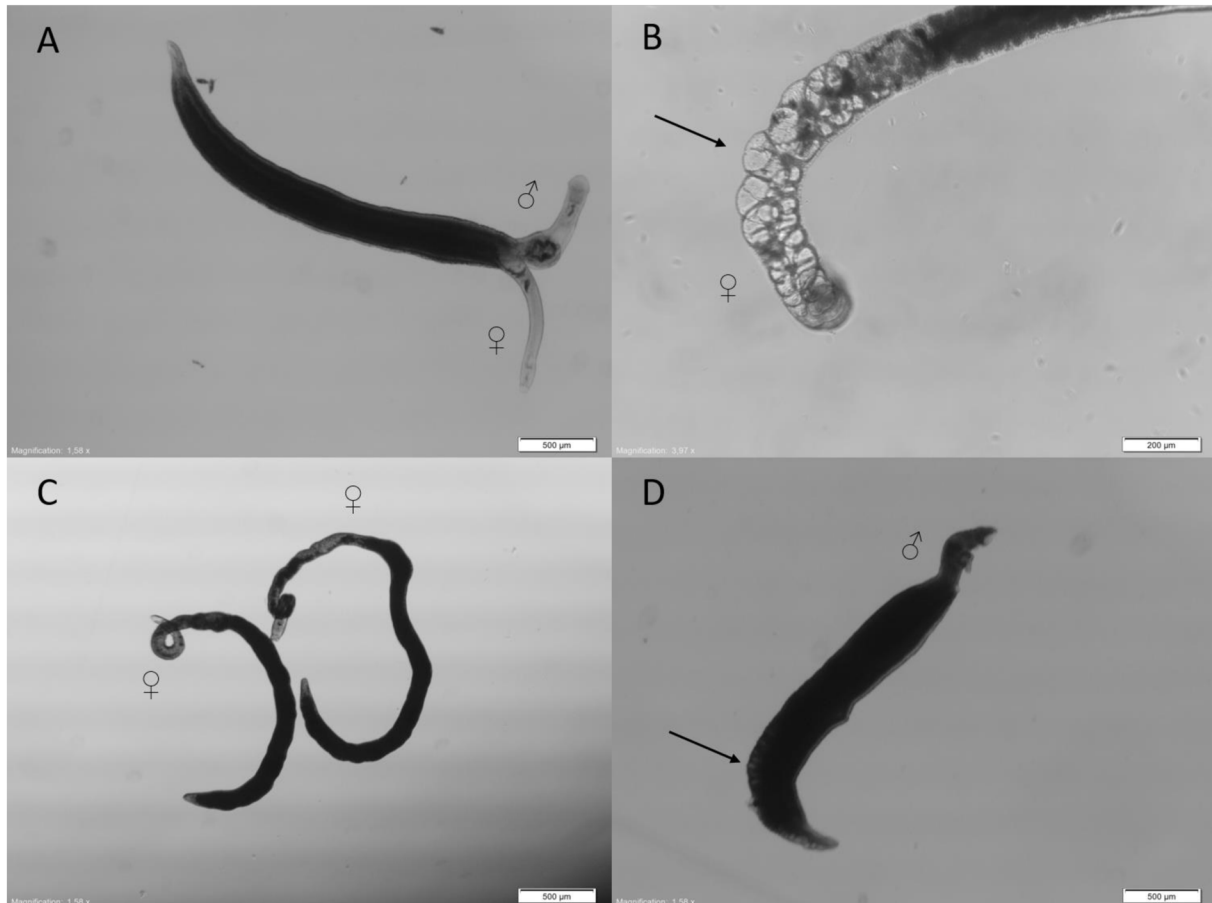


Abbildung 77: Bilder der Schistosomen, die mit den Pentadiencarbonsäure-Derivaten bei einer Substanzkonzentration von 25 μM behandelt wurden. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert. **A)** DMSO-Kontrolle; **B)** Behandlung mit dem Boc-Piperazid **Schl36211**, Pfeil zeigt Darmdilatation; **C)** Behandlung mit dem ungeschützten Piperazid **Schl36215**, Strukturen des Darmes und Ovars nicht klar erkennbar; **D)** Behandlung mit dem Ethylpiperazid **Schl36208**, Pfeil zeigt Darmdilatation bei 10 μM .

Das Ethylpiperazid **Schl36208** bewirkte eine Entpaarung von 30 % und eine verminderte Motilität und Vitalität der Würmer. Zudem wurde eine schwache Dilatation des Darmes ausschließlich bei den weiblichen Würmern beobachtet. Eine Reduktion der Substanzkonzentration auf 10 μM führte ebenfalls zu einer verringerten Eiproduktion, eine Entpaarung von 30 % und eine schwache Darmdilatation bei den männlichen Würmern (**Abbildung 77**, D).

Als letztes wurden die Benzoesäure-Derivate an den Schistosomen bei einer Substanzkonzentration von 25 μM getestet (**Abbildung 78**).

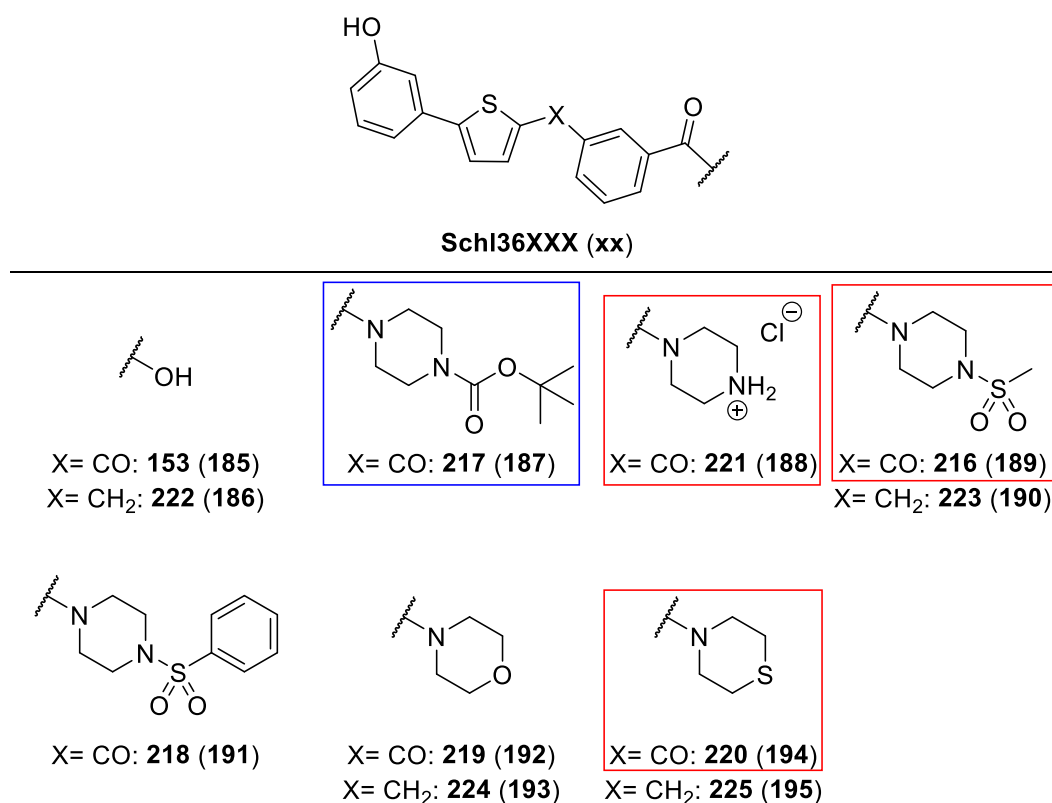


Abbildung 78: Hergestellte und in vitro-getestete Benzoesäurederivate. Rote Umrandungen markieren die Substanzen, die bei 25 µM eine antischistosomale Aktivität besitzen. Blaue Umrandungen zeigen die Substanzen an, die lediglich eine Eizahl-reduzierende Wirkung auf die Schistosomen ausüben.

Die hergestellten Derivate können aufgrund der Ergebnisse der biologischen Testung ebenfalls in drei Kategorien unterteilt werden. Die erste Kategorie beinhaltet Substanzen, die bei einer Konzentration von 25 µM nach 72 h keine antischistosomale Aktivität zeigten. Hierzu zählen die beiden freien Carbonsäuren **Schl36153** und **Schl36222**, das Methylsulfonylpiperazid ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36223**, das Phenylsulfonylpiperazid **Schl36218**, beide Morpholin-Derivate **Schl36219** und **Schl36224** und das Thiomorpholin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36225**. Wie in **Abbildung 79** zu sehen ist, führte keines der genannten Derivate zu einer signifikanten Reduktion der Eiproduktion. Einige Derivate, wie zum Beispiel das Thiomorpholin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36225**, führten sogar zu einer Erhöhung der Eiproduktion auf fast das Doppelte.

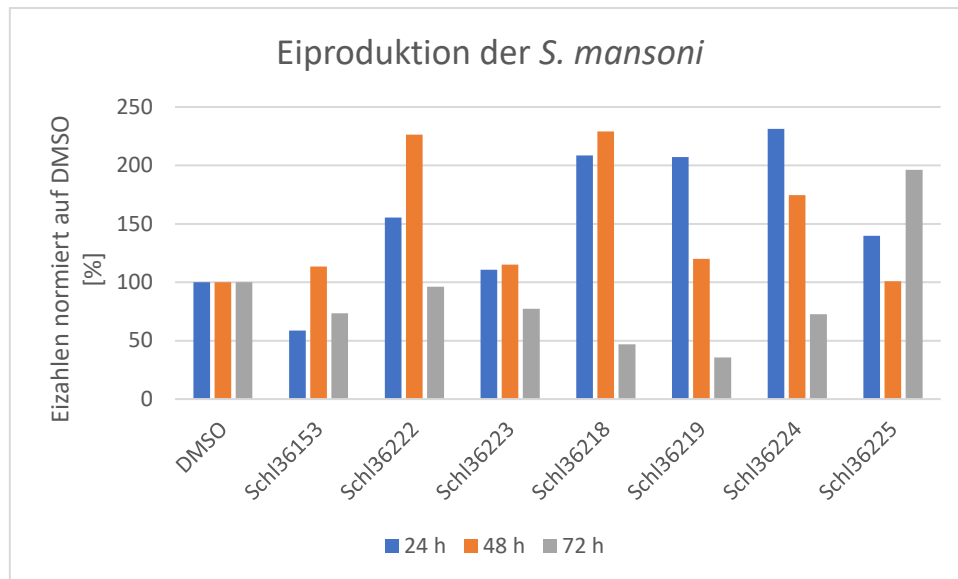


Abbildung 79: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den unwirksamen Benzoesäure-Derivaten bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Die zweite Kategorie umfasst, wie bereits bei den Pentadiencarbonsäure-Derivaten, Substanzen, die nur eine Reduktion der Eiproduktion bewirken. Dazu zählt das Boc-Piperazid mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36217**.

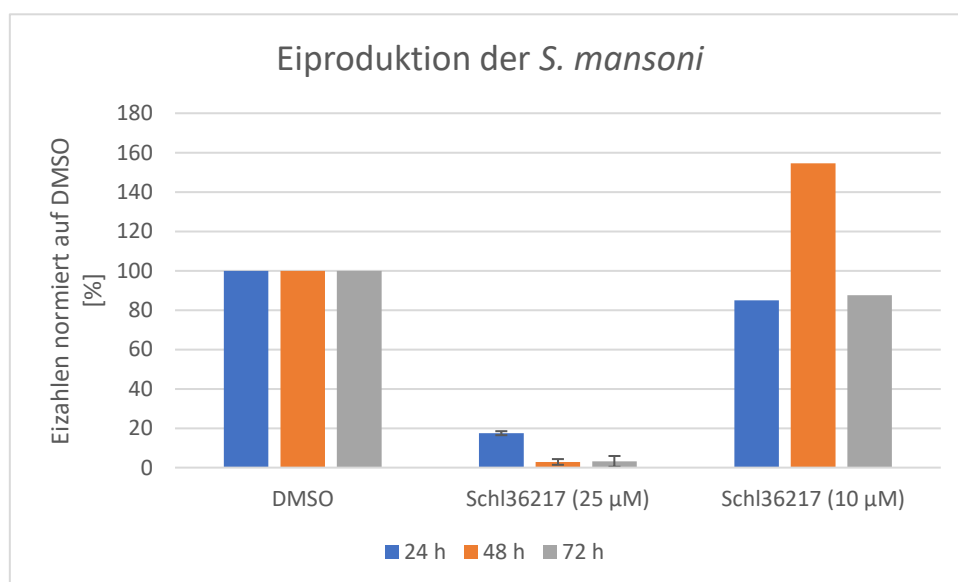


Abbildung 80: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit dem Boc-Piperazid **Schl36217** bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Bei 25 μM konnte lagen nur 20% der Würmer entpaart vor, allerdings war keiner der Würmer nach 24 h noch an der Petrischale angesaugt. Die Motilität der Würmer war etwas niedriger im Vergleich zur DMSO-Kontrolle. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde die Substanz als schwach antischistosomal aktiv eingeordnet.

Die dritte Kategorie beinhaltet Substanzen, die ebenfalls eine Eizahl-reduzierende Wirkung und zudem mindestens einen weiteren Phänotyp zeigten. Hierzu zählten das unsubstituierte Piperazin-Derivat **Schl36221**, das Methylsulfonylpiperazid mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36216** und das Thiomorpholin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36220**.

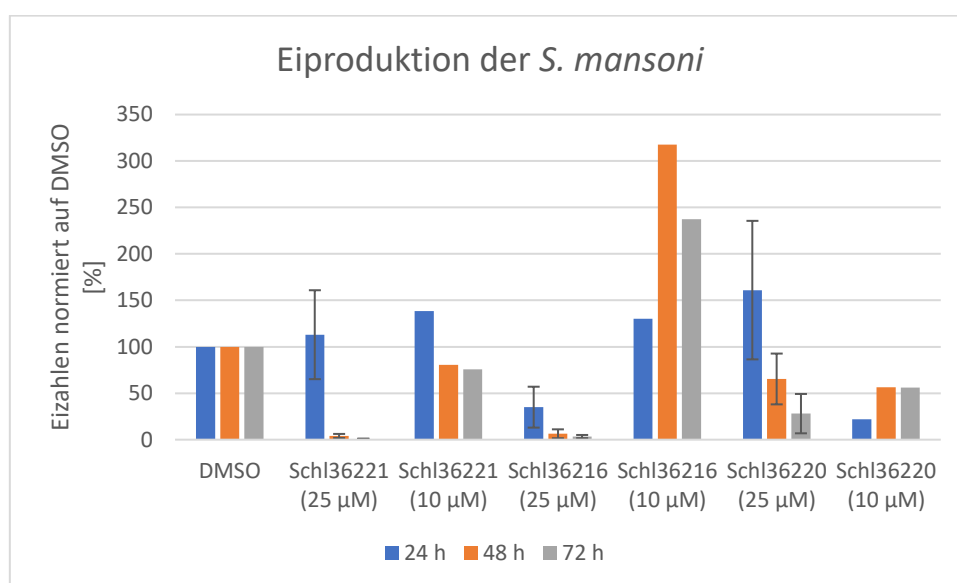


Abbildung 81: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den antischistosomal aktiven Benzoesäure-Derivaten bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Gepaarte Schistosomen, die mit dem unsubstituierten Piperazin-Derivat **Schl36221** bei einer Substanzkonzentration von 25 μM behandelt wurden, zeigten schon nach 48 h eine vollständige Entpaarung und eine nahezu vollständige Hemmung der Eiproduktion (**Abbildung 81**). Zudem konnten eine Dilatation des Darmes beim männlichen Wurm und ein Verlust der inneren Darmstruktur des weiblichen Wurms beobachtet werden (**Abbildung 82**, A und B). Nach 72 h konnte eine signifikante Beeinträchtigung der Vitalität und Motilität der Würmer beobachtet werden. Diese zeigten eine minimale Bewegung an Kopf und Schwanz und waren nicht angesaugt.

Eine Erniedrigung der Substanzkonzentration auf 10 μM führte zu einem vollständigen Verlust der antischistosomalen Aktivität.

Das Methylsulfonylpiperazid mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36216** führte bei 25 μM zu einer nahezu vollständigen Hemmung der Eiproduktion (99 %) (**Abbildung 81**). Nach 72 h konnte zudem eine komplette Entpaarung notiert werden. Die Würmer zeigten auch hier eine Reduktion der Vitalität und Motilität. Zudem konnten Tegumentbläschen bei den männlichen Schistosomen beobachtet werden (**Abbildung 82**, C). Auch diese Substanz zeigte bei einer Verringerung der Konzentration auf 10 μM einen Verlust der antischistosomalen Wirkung.

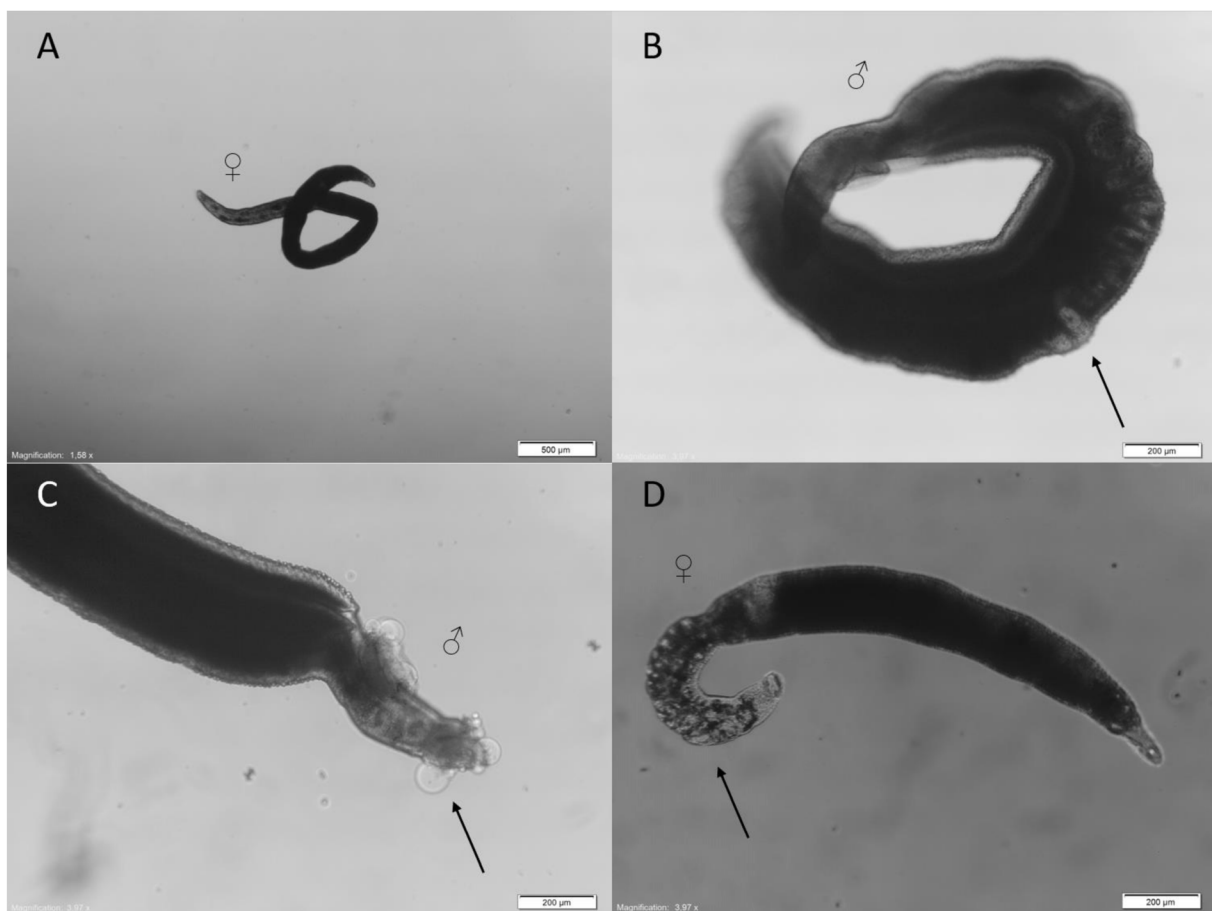


Abbildung 82: Bilder von Schistosomen, die mit den Benzoesäure-Derivaten bei einer Substanzkonzentration von 25 μM behandelt wurden. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert. **A** und **B**) Behandlung mit dem unsubstituierten Piperazin-Derivat **Schl36221**, Pfeil zeigt Darmdilatation; **C**) Behandlung mit dem Methylsulfonylpiperazid mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36216**, Pfeil zeigt Tegumentbläschen; **D**) Behandlung mit dem Thiomorpholin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36220**, Pfeil zeigt Darmdilatation.

Das Thiomorpholin-Derivat mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36220** zeigte bei 25 μM eine antischistosomale Wirkung. Es konnten eine signifikante Reduktion der Eiproduktion (72 %) und Entpaarung der Wurmpaare (60 %) beobachtet (**Abbildung 81**) werden.

Außerdem wurde eine Reduktion der Vitalität und Motilität der Würmer notiert. Es wurden lediglich Bewegungen im Kopf und Schwanzbereich registriert. Die männlichen Schistosomen zeigten Tegumentbläschen. Die weiblichen Schistosomen zeigten wesentlich schwächer ausgeprägte Tegumentbläschen und eine Dilatation des Darms (**Abbildung 82**, D). Bei Verringerung der Substanzkonzentration auf 10 μM trat ein Verlust der antischistosomalen Aktivität ein.

Interessanterweise zeigte sich bei den Benzoessäureamiden eine erhöhte Aktivität, wenn die Keto-Carbonylgruppe anwesend war. Dies steht im Kontrast zu den Struktur-Wirkungs-Beziehungen, die bei den Alkylcarbonsäureamiden erarbeitet wurden (Kapitel 4.3.4, S.73).

Durch die Modifikation der Alkylkette am Thiophenring konnten bei einer Substanzkonzentration von 25 μM sechs antischistosomal aktive und vier schwach aktive Substanzen dargestellt werden (**Abbildung 83**).

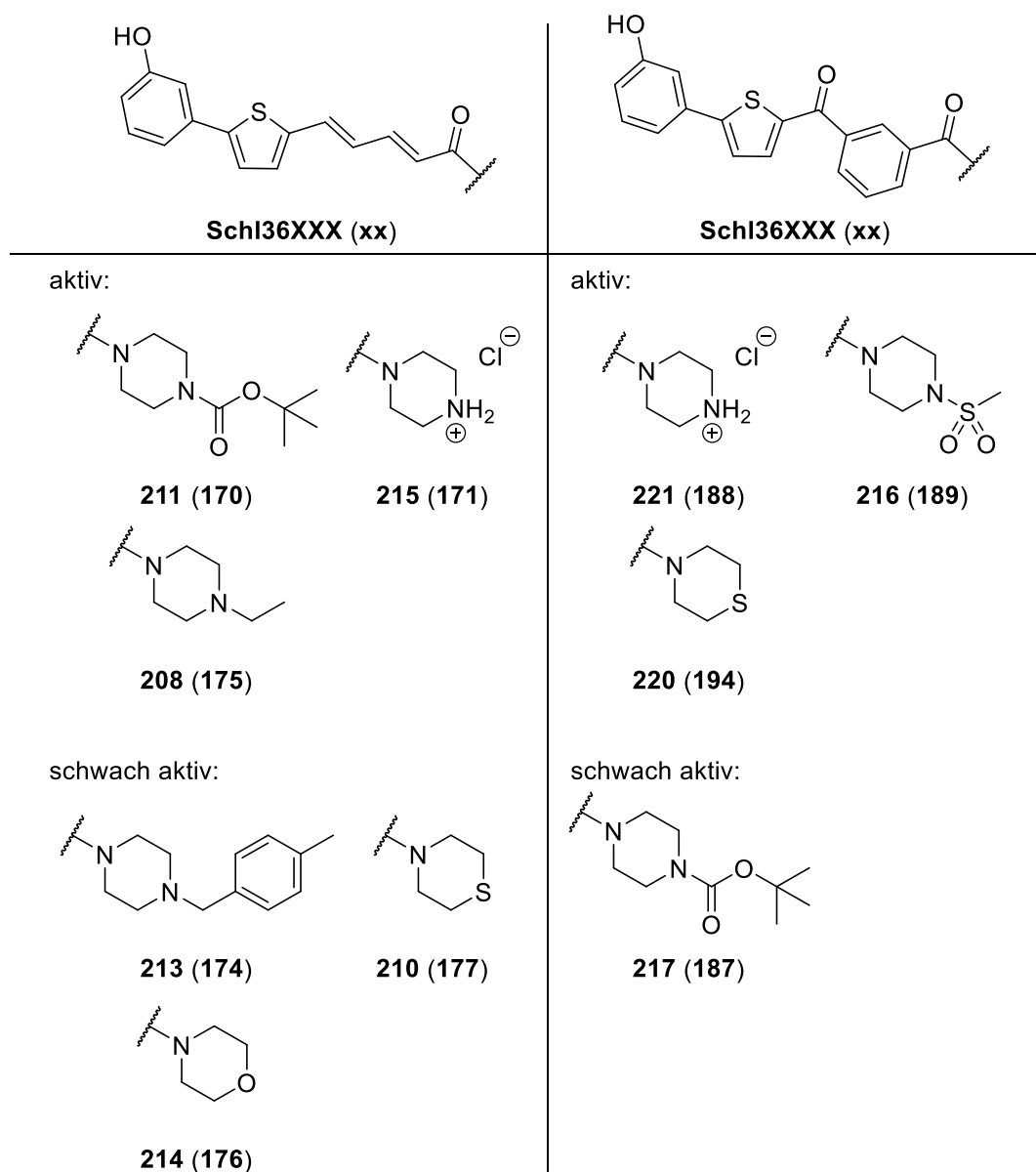
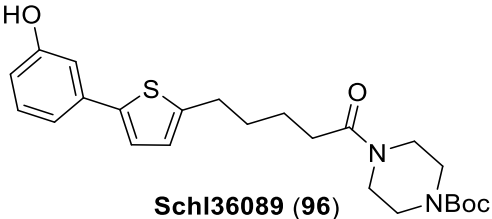
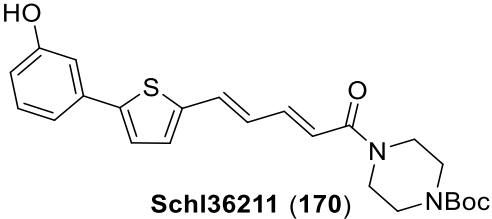
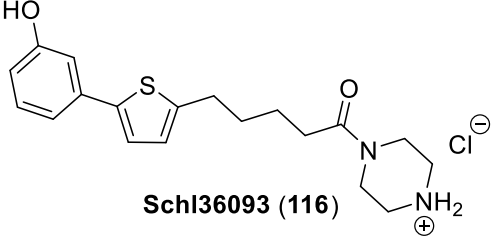
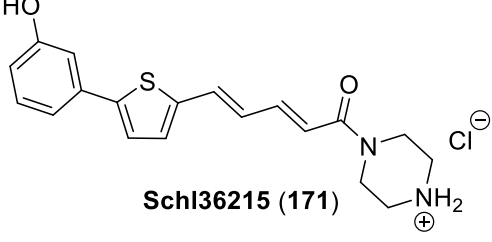
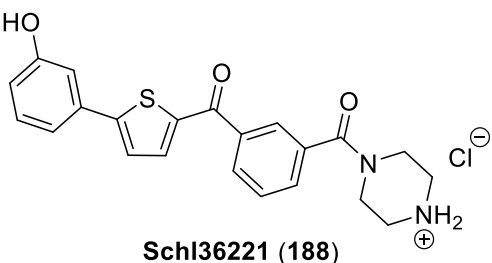
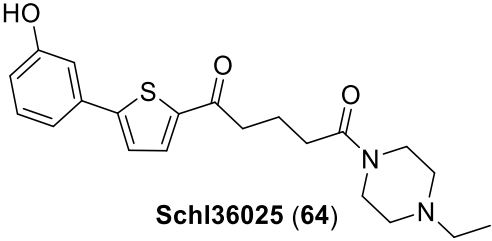
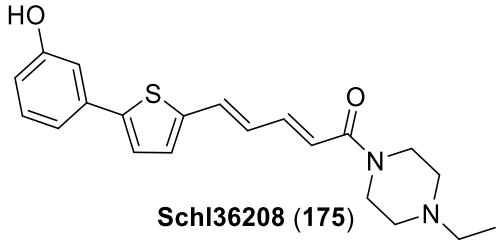
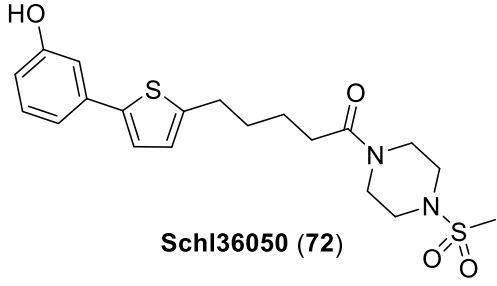
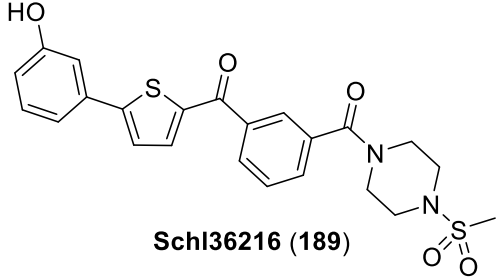
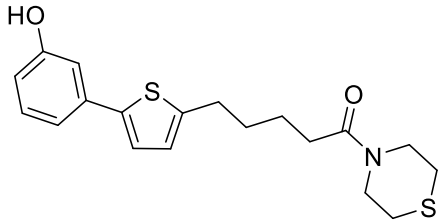
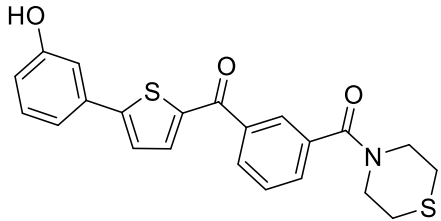


Abbildung 83: Zusammenfassung der bei 25 μM aktiven und schwach aktiven Carbonsäureamide mit modifizierter Alkylkette am Thiophen.

Die aktiven Substanzen zeigten eine signifikante Hemmung der Eiproduktion und Entpaarung. Zudem wurden eine Verringerung der Vitalität und Motilität sowie ein weiterer Phänotyp, wie beispielsweise Dilatation des Darmes oder Tegumentschäden, beobachtet. Die schwach aktiven Substanzen zeigten lediglich eine signifikante Reduktion der Eiproduktion und die Würmer waren nicht mehr an der Petrischale angesaugt. **Tabelle 14** zeigt die beobachteten Phänotypen der aktiven Pentadiencarbonsäureamide und Benzoessäureamide. Ebenso wurden hier die Phänotypen der analogen Verbindungen ohne eine Modifikation der Alkylkette am Thiophen zusammengefasst.

Tabelle 14: Vergleich der bei 25 μM aktiven Pentadiencarbonsäureamide und Benzoessäureamide mit den analogen Verbindungen ohne eine Modifikation der Alkylkette am Thiophen.

Struktur	Eizahl- Reduktion	Entpaarungs- rate	Weitere Phänotypen
 <p>Schl36089 (96)</p>	100 %	40 %	Starke Darmdilatation bei ♀
 <p>Schl36211 (170)</p>	100 %	40 %	Schwache Darmdilatation bei ♀
 <p>Schl36093 (116)</p>	100 %	100 %	Starke Darmdilatation
 <p>Schl36215 (171)</p>	99 %	100 %	Struktur des Darmes bei ♀ nicht mehr klar erkennbar
 <p>Schl36221 (188)</p>	99 %	100 %	Darmdilatation bei ♂ und Struktur des Darmes bei ♀ nicht mehr klar erkennbar
 <p>Schl36025 (64)</p>	99 %	100 %	Starke Darmdilatation

 <p>Schl36208 (175)</p>	64 %	30 %	Schwache Darmdilata- tion bei ♀
 <p>Schl36050 (72)</p>	99 %	100 %	Tegument- bläschen
 <p>Schl36216 (189)</p>	97 %	100 %	Tegument- bläschen bei ♂
 <p>Schl36158 (109)</p>	99 %	100 %	Tegument- bläschen
 <p>Schl36220 (194)</p>	72 %	60 %	♂: Tegument- bläschen; ♀: wenig Tegument- bläschen, schwache Darmdilata- tion

Wenn nicht anders angegeben, wurden die beobachteten Phänotypen bei den Männchen und Weibchen beobachtet.

Wie in **Tabelle 14** zu sehen, führt diese Modifikation zu ähnlich aktiven Substanzen. Jedoch sind die beobachteten Phänotypen in allen Fällen stärker ausgeprägt, wenn die Alkylkette am Thiophenring beibehalten wurde. Die Struktur-Wirkungs-

Beziehungen zeigten, dass eine Modifikation der Alkyl-Carbonsäurekette durch Pentadiencarbonsäure oder durch Benzoesäure zwar weitestgehend toleriert wurde, jedoch keine Verbesserung der antischistosomalen Aktivität erbrachte.

4.6. Modifikation der Keto-Carbonylgruppe

4.6.1. Darstellung der Biarylalkylcarbonsäurederivate mit modifizierter Keto-Carbonylgruppe

In der Masterarbeit wurde bereits eine Modifikation der Keto-Carbonylgruppe durch das Ersetzen dieser Funktionalität durch ein Carbonsäureamid und Sulfonsäureamid vorgenommen. Da zum Zeitpunkt der Darstellung dieser Derivate noch keine Ergebnisse der biologischen Tests der Carbonsäureamide vorlagen, wurden lediglich die freien Carbonsäuren dargestellt (**Abbildung 84**).^[199]

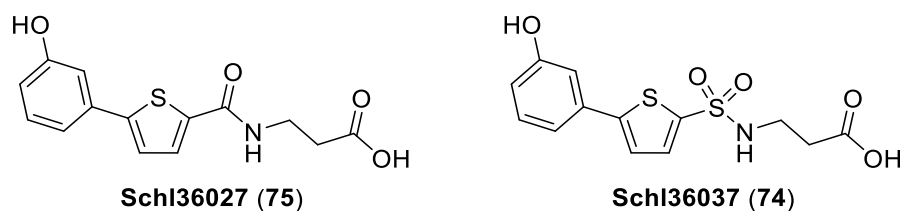


Abbildung 84: In der Masterarbeit dargestellte freie Carbonsäuren mit innerem Carbonsäure- und Sulfonsäureamid.

Durch die Erkenntnisse bei der biologischen und zytotoxikologischen Testung der Carbonsäureamide (Kapitel 4.3.4, S.73 und Kapitel 4.3.5, S.90) konnten die besten drei Amide identifiziert werden (Morpholin, Methylsulfonylpiperazin und Thiomorpholin). Um den Einfluss des inneren Carbonsäure- und Sulfonsäureamids genauer betrachten zu können, sollten die besten Amine mit der freien Carbonsäurefunktionalität gekuppelt werden (**Abbildung 85**).

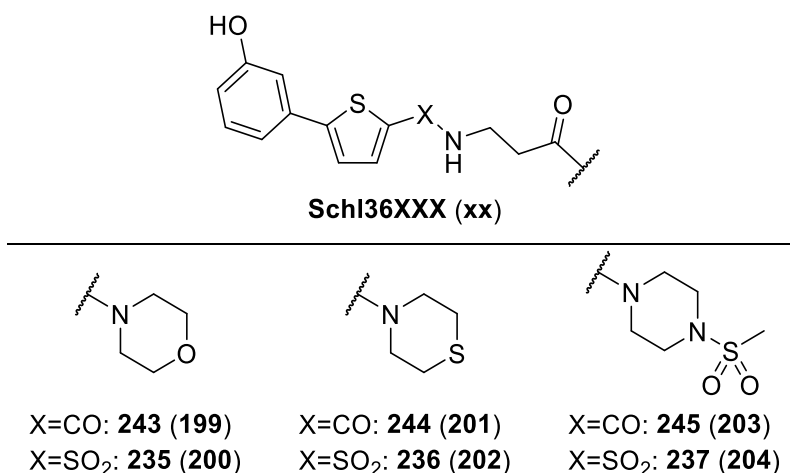
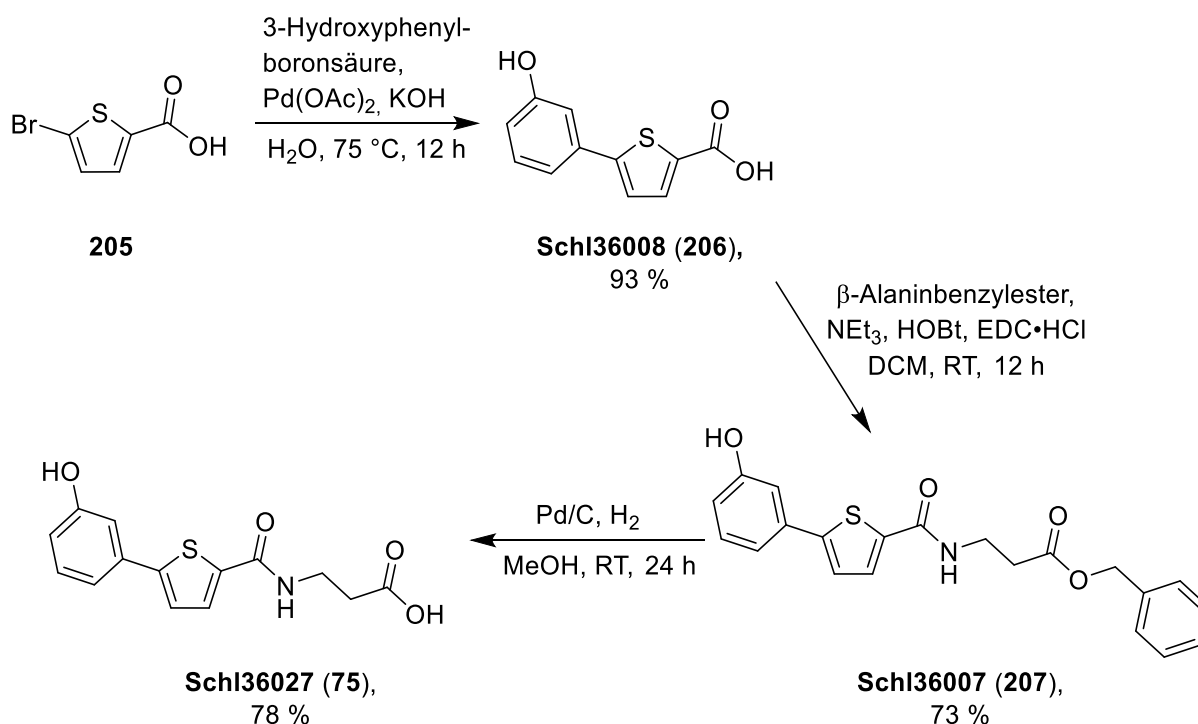


Abbildung 85: Geplante Carbonsäureamide mit innerem Carbonsäure- und Sulfonsäureamid.

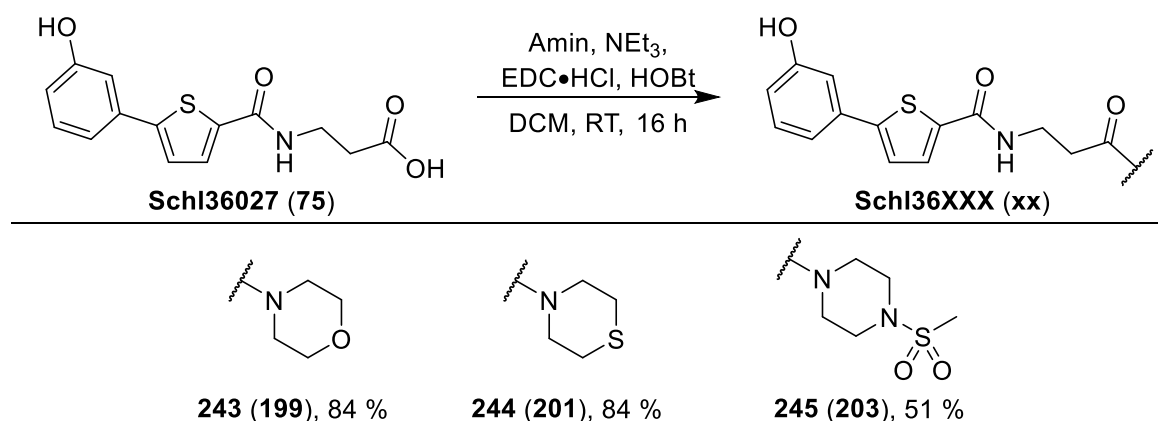
Die Synthese der freien Carbonsäure **Schl36027** erfolgte in den ersten beiden Schritten analog zur Vorschrift aus der Masterarbeit.^[199] Zunächst wurde eine SUZUKI-Reaktion mit 5-Brom-2-Thiophencarbonsäure (**205**) und 3-Hydroxyphenylboronsäure durchgeführt (**Schema 33**). Das gewünschte Biaryl-Zwischenprodukt **Schl36008** konnte mit einer Ausbeute von 93 % erhalten werden. Anschließend wurde β -Alaninbenzylester mit Hilfe von EDC/HOBt an die freie Carbonsäurefunktionalität gekuppelt. Dies gelang problemlos nach der bereits von P. MÄDER beschriebenen Methode^[194] mit einer Ausbeute von 73 %.



Schema 33: Synthese der freien Carbonsäure mit innerem Carbonsäureamid.

Die anschließende Benzyl-Entschützung bereitete in der Masterarbeit^[199] einige Probleme. Mit TFA/H₂O wurde ein geeignetes Reagenz gefunden, um die Benzyl-Schutzgruppe abzuspalten. Hierbei wurde die gewünschte freie Carbonsäure mit einer Ausbeute von 67 % erhalten.^[199] Im Rahmen der Dissertation wurde diese Entschützung mittels Pd/C erneut ausprobiert, obwohl sie im Rahmen der Masterarbeit zu einer Zersetzung des Eduktes geführt hatte. Es wurde darauf geachtet, nur sehr sauberes Edukt zu verwenden, um eine mögliche Begünstigung der Zersetzung des Eduktes durch vorhandene Verunreinigungen zu unterbinden. Dieser Ansatz führte zur gewünschten Carbonsäure **Schl36027** mit einer erhöhten Ausbeute von 78 % und damit zu einer Gesamtausbeute von 53 % über alle drei Stufen (**Schema 33**).

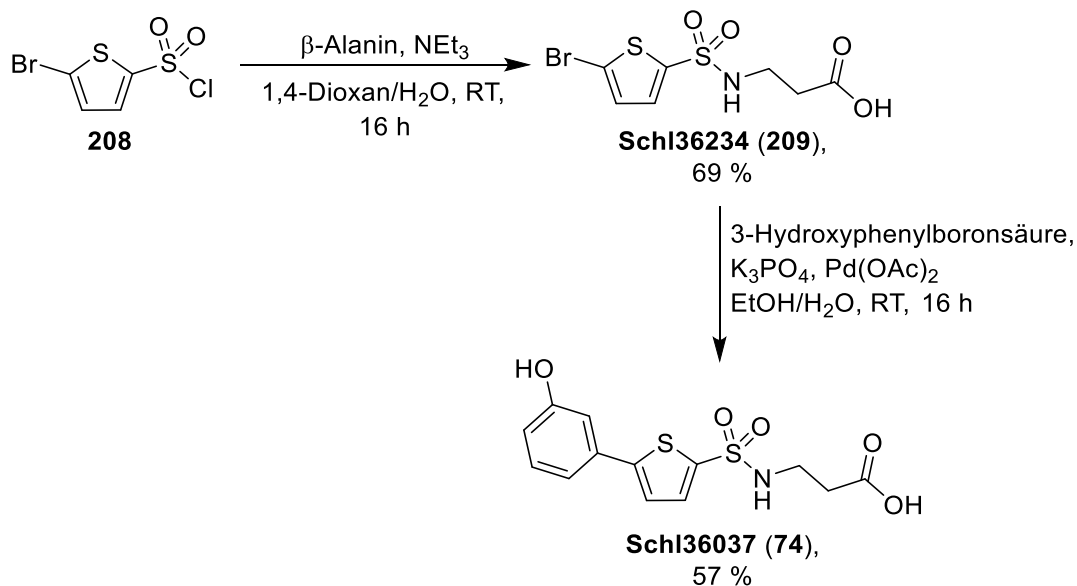
Anschließend wurde die freie Carbonsäure mit den verschiedenen Aminen mit Hilfe der Kupplungsreagenzien EDC und HOBt zu den gewünschten Carbonsäureamiden verknüpft (**Schema 34**). Es wurden Ausbeuten von jeweils 84 % für das Morpholin- (**Schl36243**) und Thiomorpholin-Derivat (**Schl36244**) und von 51 % für das Methylsulfonylpiperazid **Schl36245** erzielt.



Schema 34: Kupplung der freien Carbonsäure mit innerem Carbonsäureamid **Schl36027** mit den wirksamsten Aminen.

Die Synthese dieser Carbonsäureamide verlief ohne Probleme, da die Optimierungen bereits in der Masterarbeit^[199] erfolgt waren. In vier Stufen konnten alle drei gewünschten Carbonsäureamide, das Morpholid (**Schl36243**), das Thiomorpholid (**Schl36244**) und das Methylsulfonylpiperazid (**Schl36245**) mit einer Gesamtausbeute von 27 % bis 45 % erhalten werden.

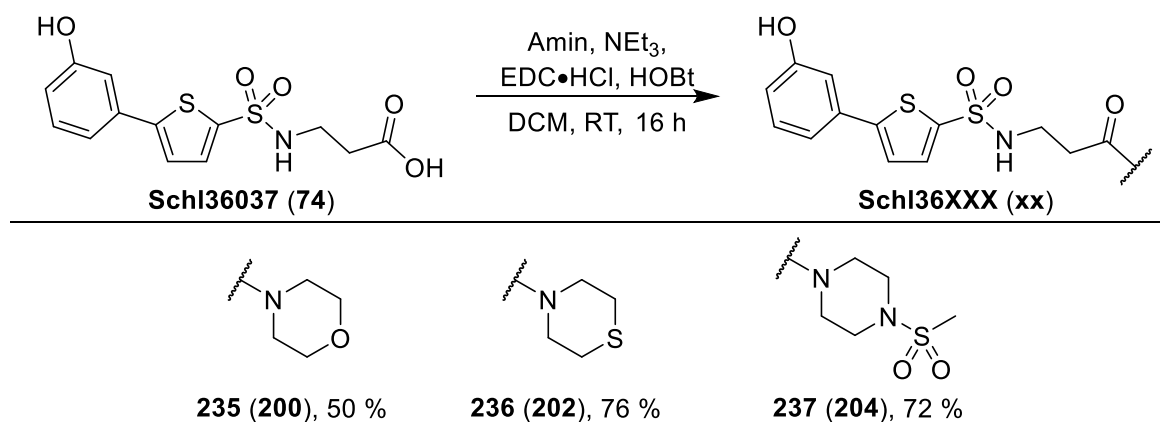
Anschließend wurden die Carbonsäureamide mit innerer Sulfonamid-Struktur dargestellt. Die Darstellung der freien Carbonsäure wurde im Vergleich zur Syntheseroute der Masterarbeit etwas modifiziert.



Schema 35: Synthese der freien Carbonsäure mit innerem Sulfonamid (**Schl36037**).

Anstatt wie in der Masterarbeit das Benzyl-geschützte β -Alanin zu verwenden, wurde hier das freie β -Alanin mit dem Sulfonylchlorid **208** gekuppelt (**Schema 35**). Grund für die Änderung der Syntheseroute war, dass es in der SUZUKI-Reaktion zu einer Bildung des Nebenprodukts, dem Ethylester, kam. Dies führte zu einem zusätzlichen Schritt, da zum einen der Ethylester und zum anderen die Benzylschutzgruppe abgespalten werden mussten.^[199] Durch die Verwendung des ungeschützten β -Alanins könnte somit ein Schritt gespart werden. Die Reihenfolge der Syntheseschritte wurde analog der Masterarbeit durchgeführt. Zunächst wurde das Sulfonylchlorid **208** mit β -Alanin zum Zwischenprodukt **Schl36234** verknüpft und anschließend in einer SUZUKI-Reaktion die gewünschte Carbonsäure **Schl36037** dargestellt. Durch die Verwendung des ungeschützten β -Alanins konnte die gewünschte Carbonsäure **Schl36037** in zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 39 % dargestellt werden. Im Vergleich zur Methode der Masterarbeit führte diese Route zu einer erhöhten Gesamtausbeute (über alle Stufen Gesamtausbeute von 21 %^[199]) und einer Verkürzung der Synthese um eine Stufe.

Der abschließende Schritt war die EDC/HOBt-vermittelte Kupplung der freien Carbonsäure mit der inneren Sulfonamid-Gruppe (**Schl36037**) mit den entsprechenden Aminen (**Schema 36**).



Schema 36: Kupplung der freien Carbonsäure mit innerem Sulfonamid **Schl36037** mit den wirksamsten Aminen.

Auch hier verlief die Synthese ohne größere Probleme mit Ausbeuten von 50 % bis 76 %. Die im Vergleich zu den anderen Amiden geringe Ausbeute des Morpholin-Derivates **Schl36235** ließ sich dadurch erklären, dass das Rohprodukt mehrmals säulenchromatographisch gereinigt werden musste, um eine zufriedenstellende Reinheit zu gewährleisten. Das Methylsulfonylpiperazid **Schl36237** musste nach der säulenchromatographischen Reinigung zusätzlich aus Isopropanol umkristallisiert werden, um das Produkt rein zu erhalten. Es konnten alle gewünschten Carbonsäureamide mit innerer Sulfonamid-Struktur in einer Gesamtausbeute von 20-30 % über drei Stufen und genügender Reinheit dargestellt werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Modifikation der Keto-Carbonylgruppe bildete die Kondensation von Hydrazinen mit der Keto-Carbonylgruppe zu Hydrazone. Denkbar war eine Kondensation von verschiedenen Hydrazinen mit unterschiedlichen Substituenten, wie beispielsweise Phenylhydrazin, Benzhydrazid oder Aminomorpholin (**Abbildung 86**).

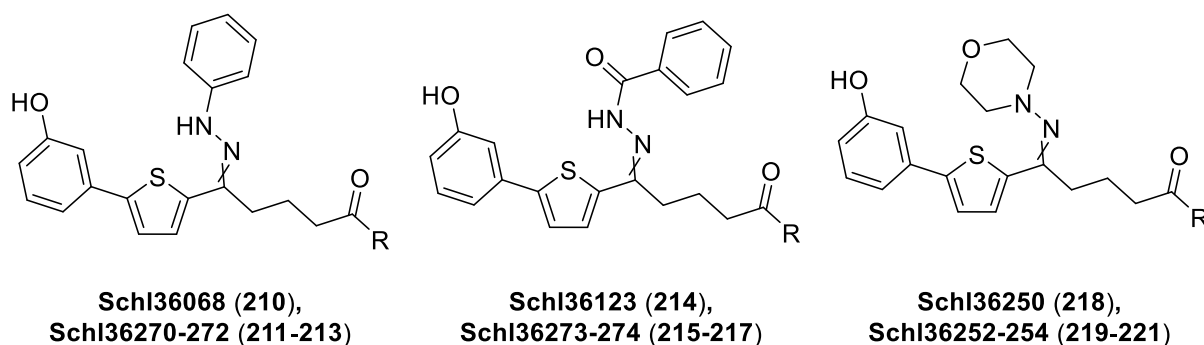
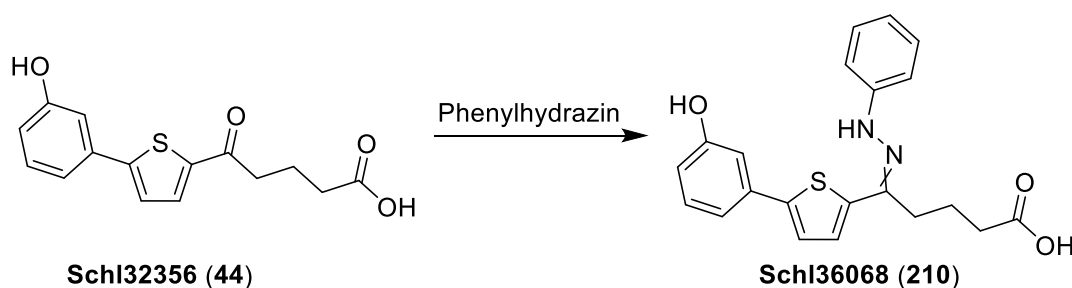


Abbildung 86: Geplante Hydrazone. R = OH, Morpholid, Thiomorpholid oder Methylsulfonylpiperazid.

Die Darstellung der Hydrazone erfolgte aus der Biarylalkylcarbonsäure mit Keto-Carbonylgruppe **Schl32356** durch Umsetzung mit dem jeweiligen Hydrazin. Auffällig war, dass für jedes Hydrazin eine andere Methode zum Erfolg führte. Anschließend sollten die besten Amine mit der freien Carbonsäure verknüpft werden, um so den Einfluss dieser Modifikation auf die antischistosomale Aktivität erarbeiten zu können.

Die Darstellung des Phenylhydrazons mit der freien Carbonsäure (**Schl36068**) wurde zunächst nach einer Methode von SHAWALI^[214] durch Umsetzung der entsprechenden Keto-Verbindung **Schl32356** mit Phenylhydrazin und katalytischen Mengen Ameisensäure versucht (**Tabelle 15**, Eintrag 1). Dabei wurden die Komponenten in Ethanol gelöst und drei Stunden bei 80 °C erhitzt. Die Reinigung erfolgte durch eine Säulenchromatographie, jedoch wurden nur 6 % des gewünschten Produkts erhalten. Da die freie Carbonsäure in größeren Mengen benötigt wird, wurde eine effizientere Methode benötigt.

Tabelle 15: Durchgeführte Optimierungen zur Darstellung des Phenylhydrazons mit freier Carbonsäure **Schl36068**.

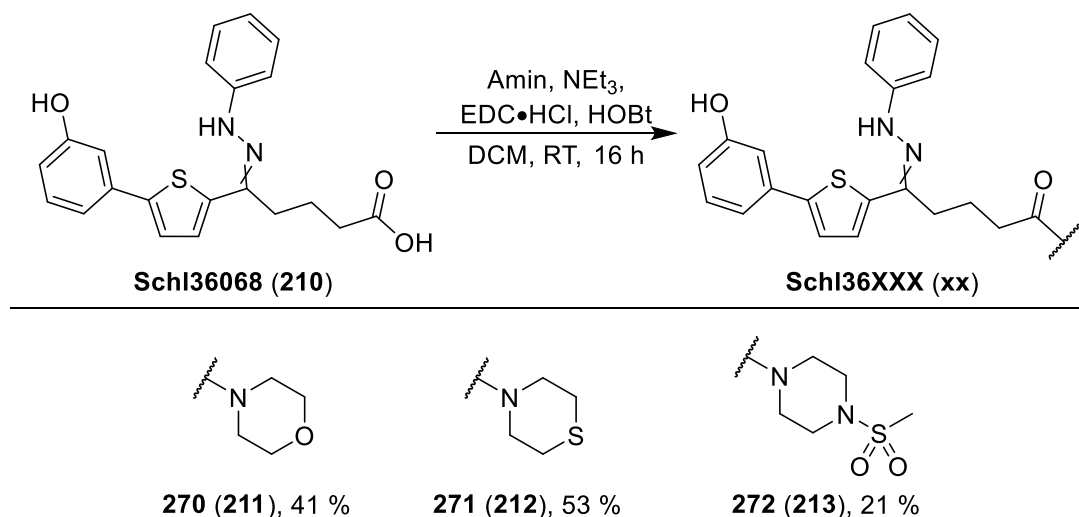
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Aufarbeitung	Ausbeute
1	Ameisensäure, EtOH, 80 °C, 3 h	Lösungsmittel entfernt, Säulenchromatographie	6 %
2	Ameisensäure, MgSO ₄ , Toluol, 110 °C, 3 h	Wässrige Aufarbeitung, Säulenchromatographie	19 %
3	Diethylether, 0 °C → RT, 16 h	Wässrige Aufarbeitung	-
4	Diethylether, 0 °C → RT, 16 h	Lösungsmittel entfernt, Säulenchromatographie	89 %

Bei der Umsetzung eines Hydrazins und eines Ketons zu einem Hydrazone entsteht als Nebenprodukt H₂O. Dieses kann jedoch an dem Hydrazone-Kohlenstoffatom angreifen und eine Rückreaktion begünstigen. Die Rückreaktion kann verhindert werden, wenn dem System Wasser entzogen wird. Daher wurde im nachfolgenden Ansatz nach einer Methode von JØRGENSEN^[215] wasserfreies MgSO₄ hinzugegeben (**Tabelle 15**, Eintrag 2). Außerdem wurde ein anderes Lösungsmittel verwendet, um die Reaktionstemperatur erhöhen zu können. Dieser Ansatz führte zu einer Verbesserung der Ausbeute auf 19 %. Da diese Ausbeute jedoch nicht zufriedenstellend war, wurde eine weitere Methode erarbeitet.

Die nächste Methode von TSOLOMITIS^[216] umfasste Diethylether als Lösungsmittel. Zudem wurde der Ansatz diesmal nicht erhitzt, sondern auf 0 °C gekühlt, bevor das Phenylhydrazin hinzugegeben wurde. Jedoch wurde mittels DC festgestellt, dass das gewünschte Produkt nicht rein ausfiel, sodass durch eine wässrige Aufarbeitung die Verunreinigungen entfernt werden sollten (**Tabelle 15**, Eintrag 3). Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde durch eine weitere DC-Kontrolle festgestellt, dass sich das Produkt bei der wässrigen Aufarbeitung vollständig in das Edukt zersetzt hatte. Daher wurde der Ansatz erneut angesetzt, die wässrige Aufarbeitung diesmal jedoch

vermieden und das Rohprodukt direkt säulenchromatographisch gereinigt (**Tabelle 15**, Eintrag 4). Dies führte zum gewünschten Produkt mit einer Ausbeute von 89 %.

Anschließend wurde die so erhaltene Carbonsäure **Schl36068** mit den entsprechenden Aminen verknüpft (**Schema 37**). Die hergestellten Amide konnten mit einer Ausbeute zwischen 21-53 % dargestellt werden. Die geringen Ausbeuten sind durch erhöhte Nebenproduktbildung zu erklären.



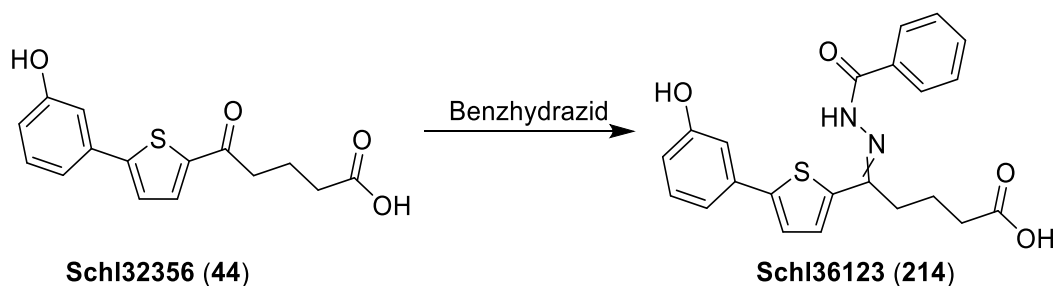
Schema 37: Kupplung der freien Carbonsäure mit Phenylhydrazon im Linker **Schl36068** mit den wirksamsten Aminen.

Die Synthese des Benzhydrazons **Schl36123** musste ebenfalls optimiert werden. Die Kondensation des Benzhydrazids mit der Keto-Verbindung **Schl32356** wurde zunächst nach der Methode von TSOLOMITIS^[216] durchgeführt, da diese Methode bei der Darstellung des Phenylhydrazons **Schl36068** zum Erfolg geführt hatte. Jedoch wurde auch nach drei Tagen Reaktionszeit kein Umsatz des Eduktes festgestellt, sodass dieser Ansatz verworfen wurde (**Tabelle 16**, Eintrag 1).

Anschließend wurde die Methode nach SHAWALI^[214] durchgeführt, welche jedoch ebenfalls nach 16 h zu keinem Umsatz des Eduktes führte (**Tabelle 16**, Eintrag 2).

Der darauffolgende Ansatz wurde nach der Methode von JØRGENSEN^[215] durchgeführt. Durch Zugabe von Ameisensäure und wasserfreiem MgSO₄ in Toluol und Erhitzen auf 110 °C konnte nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 52 % erhalten werden (**Tabelle 16**, Eintrag 3).

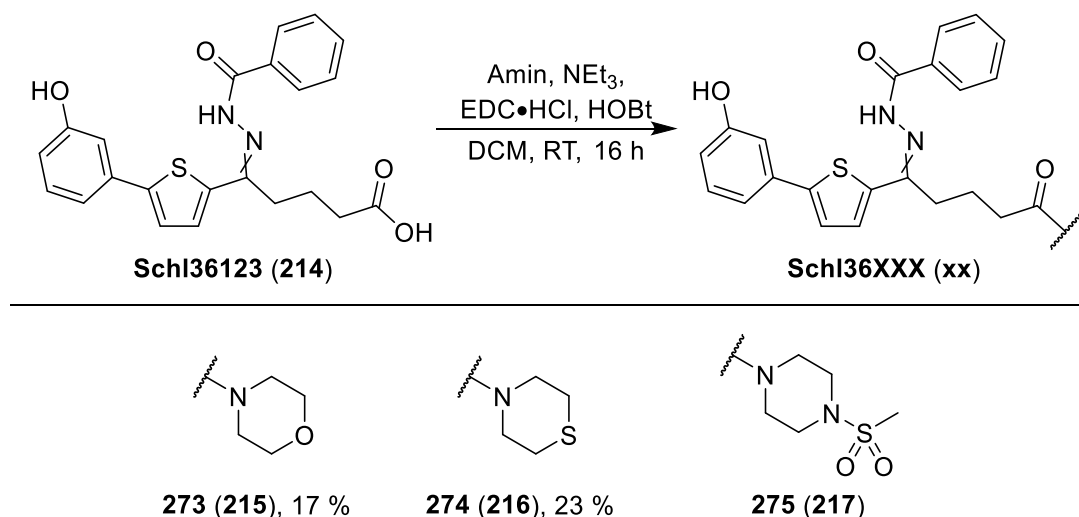
Tabelle 16: Durchgeführte Optimierungen zur Darstellung des Benzhydrazons mit freier Carbonsäure-Funktionalität **Schl36123**.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Aufarbeitung	Ausbeute
1	Et ₂ O, 0 °C → RT, 3 d	-	-
2	Ethanol, 80 °C, 16 h	-	-
3	Toluol, Ameisensäure, MgSO ₄ , 110 °C, 16 h	Säulenchromatographie	52 %
4	Toluol, MW, 300W, 111 °C, 20 min	Säulenchromatographie	48 %

Zuletzt wurde untersucht, ob die Ausbeute weiter erhöht werden konnte. Dabei wurde nach einer Methode von ANDRADE^[217] vorgegangen. Die Edukte wurden in Toluol suspendiert und bei Mikrowellenstrahlung erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 48 % erhalten werden (**Tabelle 16**, Eintrag 4). Vorteil dieser Methode ist, dass die Reaktion nach 20 min einen Umsatz zeigte, der sich auch nach längerer Reaktionszeit nicht weiter erhöhen ließ. Dagegen musste die Reaktion nach JØRGENSEN^[215] 16 h erhitzt werden, um einen vergleichbaren Umsatz zu erreichen. Nachteil der Methode von ANDRADE^[217] ist die vermehrte Bildung von Nebenprodukten und daher erschwerte säulenchromatographische Reinigung. Beide Methoden führten mit einer vergleichbaren Ausbeute zur gewünschten Carbonsäure **Schl36123**.

Die Carbonsäure mit dem Benzhydrazon im Linker **Schl36123** wurde im nächsten Schritt mit den wirksamsten Aminen zu den entsprechenden Carbonsäureamiden umgesetzt. Es konnten nur zwei von drei Carbonsäureamiden, das Morpholid-**Schl36273** und das Thiomorpholid-Derivat **Schl36274** in ausreichenden Ausbeuten von 17 % bzw. 23 % erhalten werden. Die Produkte wurden jedoch in genügender Menge und Reinheit erhalten, sodass diese für die biologischen Untersuchungen zur Verfügung standen.



Schema 38: Kupplung des Benzhydrazons **Schl36123** mit den besten Aminen.

Das Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36275** konnte hingegen nicht rein erhalten werden. Das Rohprodukt wurde mehrmals säulenchromatographisch gereinigt und vergeblich aus EtOAc umkristallisiert. Eine Reinigung mittels präparativer MPLC führte ebenfalls nicht zum gewünschten sauberen Produkt. Daraufhin wurde die Synthesereihenfolge für dieses Derivat umgedreht, sodass zuerst das Methylsulfonylpiperazin an die freie Carbonsäure-Gruppe gekuppelt und anschließend das Benzhydrazid an die Keto-Carbonylfunktion kondensiert wurde. Jedoch führte dies ebenfalls nicht zum gewünschten sauberen Produkt **Schl36275**. Aufgrund dieser Problematik wurde beschlossen, auf das Produkt **Schl36275** zu verzichten und mit der Synthese weiterer Hydrazone fortzufahren.

Aufgrund der Hydrazone-Struktur ist es möglich, zwei verschiedene Isomere zu erhalten (**Abbildung 87**). Um herauszufinden, welches Isomer sich bevorzugt bildet, wurden 2D-NMR-Spektren einer Verbindung gemessen.

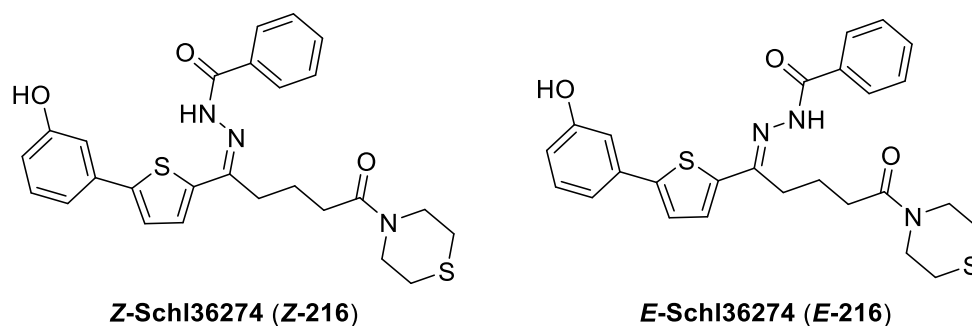


Abbildung 87: Zwei mögliche Isomere bedingt durch die Hydrazone-Funktionalität.

Da für eine Messung von 2D-NMR-Spektren mehr Substanz benötigt wird als für ein ^1H -NMR-Spektrum, wurde die Verbindung ausgewählt, von der größere Mengen vorhanden waren. Dabei handelte es sich um das Thiomorpholin-Derivat **Schl36274**. Von der Verbindung wurden verschiedene 2D-NMR-Spektren aufgenommen, um eine genaue Zuordnung der Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR zu ermöglichen. Im Folgenden gezeigt ist das NOESY-Spektrum (**Abbildung 88**), welches, eine Aussage über die *cis/trans*-Isomerie dieser Verbindung ermöglicht, indem Wechselwirkungen der Kerne über den Raum sichtbar gemacht wurden.

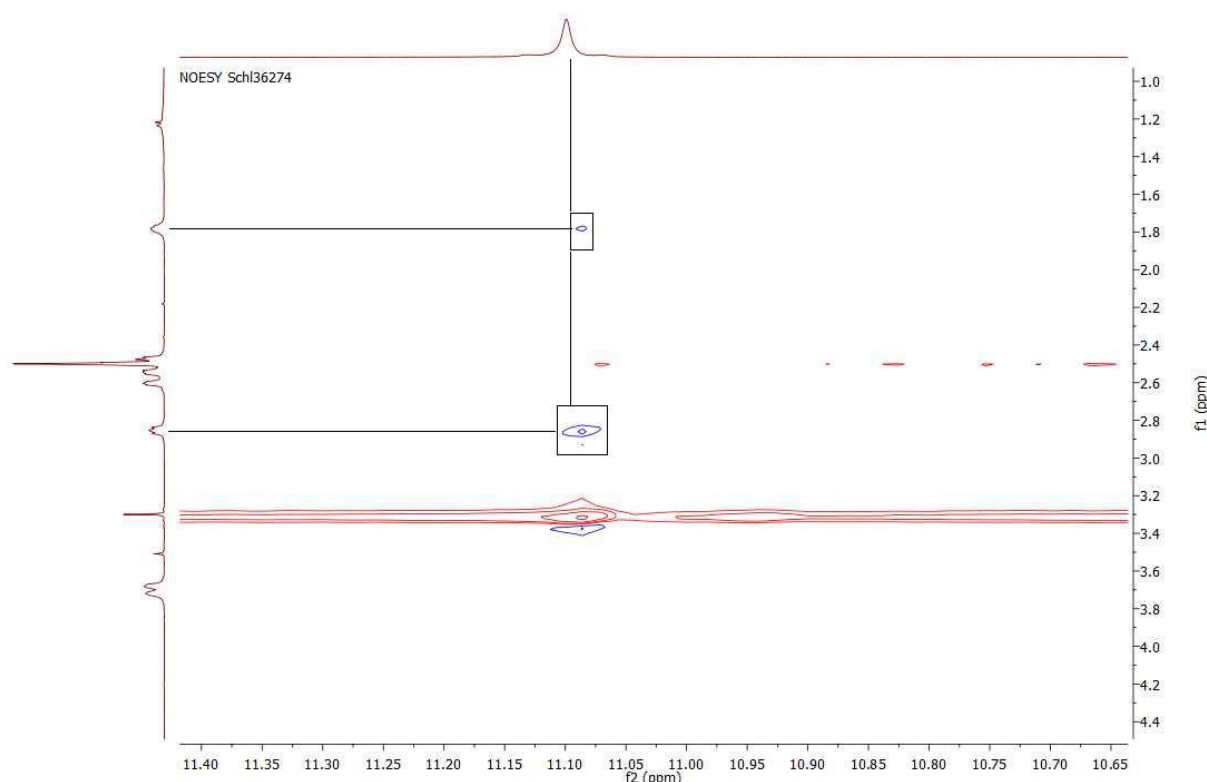
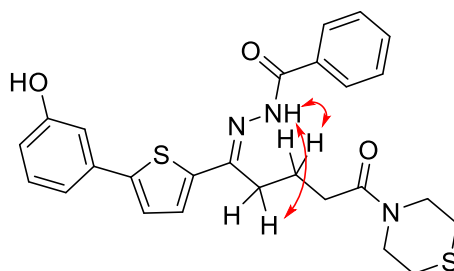


Abbildung 88: Ausschnitt des NOESY-Spektrums. Zu sehen ist das NH-Signal, das Kreuzkuppungen mit den beiden Alkyl- CH_2 -Signalen eingeht.

Das NOESY-Spektrum zeigt das NH-Signal bei 11.10 ppm, wobei deutlich zu erkennen ist, dass dieses Signal mit den Signalen bei 1.78 ppm und 2.84 ppm korreliert. Durch die zuvor gemessenen Spektren konnte nachgewiesen werden, dass es sich bei dem Signal bei 1.78 ppm um die H-Atome der mittleren CH_2 -Gruppe des Linkers handelte. Ebenso wurde festgestellt, dass das Signal bei 2.84 ppm von der CH_2 -Gruppe neben der $\text{C}=\text{N}$ -Bindung herrührte. Durch diese gewonnenen Erkenntnisse war nur eine mögliche Struktur denkbar: die des **E-Schl36274**.

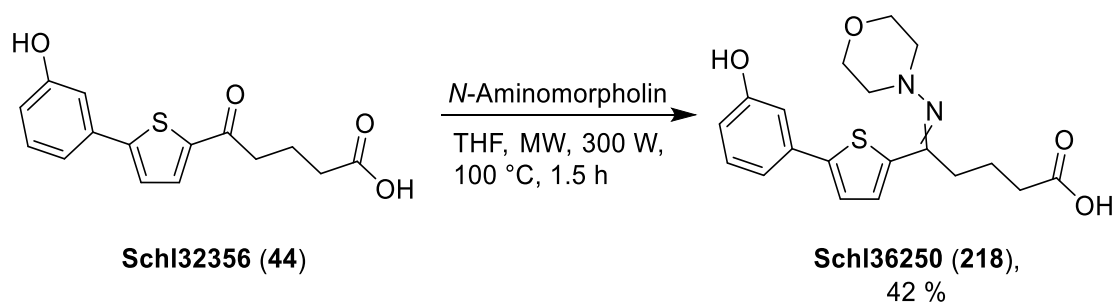
Abbildung 89 zeigt das *E*-Isomer und die zur Aufklärung der Isomerie wichtigen Wechselwirkungen zwischen dem Wasserstoff des NHs und den Wasserstoffen der CH₂-Gruppen im Linker.



***E*-Schl36274 (*E*-216)**

Abbildung 89: Struktur des durch das NOESY-Spektrum identifizierten Isomers. Die roten Pfeile zeigen die im Spektrum ersichtlichen Wechselwirkungen zur Aufklärung dieser Struktur an.

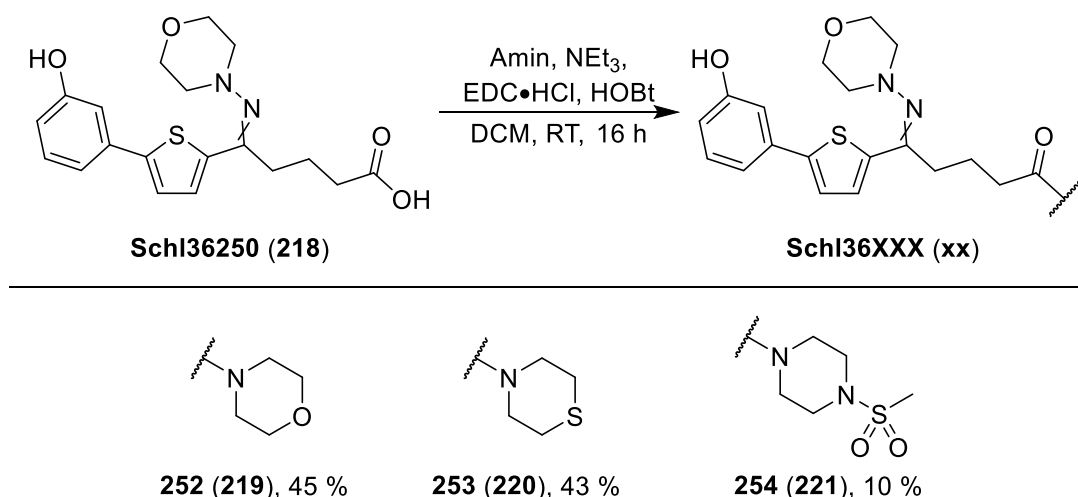
Als letztes sollte die Kondensation von *N*-Amino-Morpholin an die Keto-Carbonylgruppe erfolgen (**Schema 39**).



Schema 39: Kondensation der freien Carbonsäure mit der Keto-Carbonylfunktionalität **Schl32356** mit *N*-Aminomorpholin zur Verbindung **Schl36250**.

Die Reaktion wurde nach der Methode von ANDRADE^[217] durchgeführt und führte nach aufwendiger säulenchromatographischer Reinigung zum gewünschten Hydrazone **Schl36250** mit einer Ausbeute von 42 %.

Anschließend wurden die ausgewählten Amine mit Hilfe der Kupplungsreagenzien EDC und HOBt mit der freien Carbonsäure-Gruppe verknüpft.



Schema 40: Kupplung der freien Carbonsäure **Schl36250** mit den ausgewählten Aminen.

Die Synthese des Morpholin- (**Schl36252**) und des Thiomorpholin-Derivates (**Schl36253**) führte zum gewünschten Produkt mit einer Ausbeute von 45 % und 43 %. Die Synthese des Methylsulfonylpiperazids **Schl36254** gestaltete sich auch bei diesem Derivat problematisch. Das Produkt wurde mehrmals durch Säulenchromatographie gereinigt, jedoch konnte das Produkt nicht in der gewünschten Reinheit erhalten werden. Ein geeignetes Lösungsmittel zur Umkristallisation wurde nicht gefunden. Erst mittels präparativer MPLC konnte das gewünschte Methylsulfonylpiperazin **Schl36254** in genügender Menge und Reinheit erhalten werden. Die vielen Reinigungsschritte, die für dieses Produkt notwendig waren, erklärten die Ausbeute von 10 %. Für diese Modifikation wurden die Carbonsäure **Schl36250** und alle drei gewünschten Carbonsäureamide (**Schl36252-Schl36254**) erhalten.

Insgesamt konnten 19 Verbindungen mit einer modifizierten Keto-Carbonylfunktion erfolgreich dargestellt werden. Diese wurden im nächsten Schritt auf ihre biologische Aktivität untersucht.

4.6.2. *In vitro*-Testung der Derivate mit modifizierter Keto-Carbonylgruppe

Die 19 hergestellten Derivate mit modifizierter Keto-Carbonylgruppe wurden anschließend in Bezug auf ihre antischistosomale Aktivität bei einer initialen Substanzkonzentration von 25 μM getestet. Dabei wurden zunächst die Derivate getestet, die ein inneres Carbonsäure- oder Sulfonsäureamid aufwiesen (**Abbildung 90**). Zu anschaulichen Zwecken werden hier nochmal die Ergebnisse des inneren

Carbonsäure- (**Schl36027**) und Sulfonsäureamids mit freier Carbonsäurefunktionalität (**Schl36037**) gezeigt, welche in der Masterarbeit hergestellt und zu Beginn der Promotion hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität getestet wurden (Kapitel 4.2, S.36).

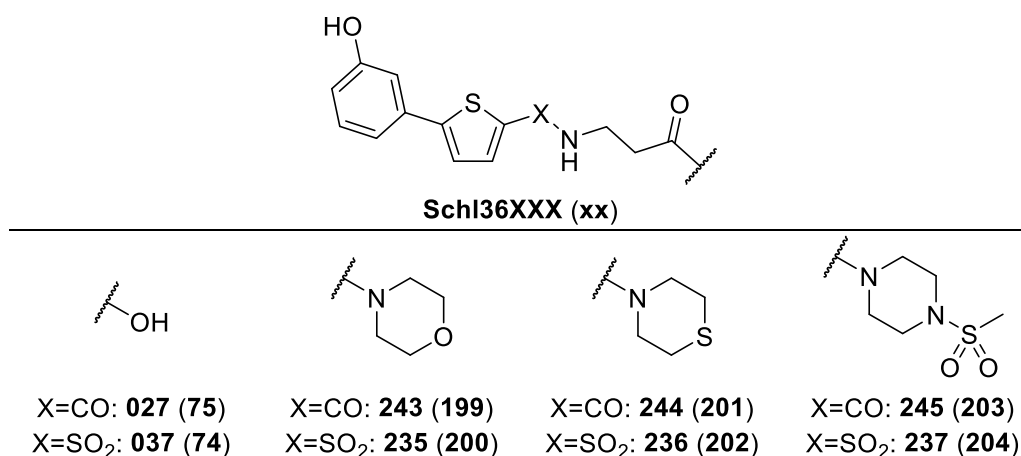


Abbildung 90: In vitro-getestete Carbonsäure-Derivate mit innerer Carbonsäureamid- oder Sulfonsäureamid-Struktur.

Wie aus **Abbildung 91** ersichtlich wird, hatte keines der hergestellten Derivate eine Eizahl-reduzierende Wirkung. Im Gegenteil, bei den meisten Derivaten scheint die Eiproduktion behandelter Schistosomen gefördert zu werden. Die Vitalität und Motilität wurden nicht beeinflusst. Lediglich das Methylsulfonylpiperazin mit innerem Carbonsäureamid **Schl36245** führte zu einer Entpaarungsrate von 50 %. Da alle Schistosomen jedoch an der Petrischale angesaugt waren und die Eiproduktion nicht signifikant reduziert wurde, wurde auch diese Substanz als nicht aktiv eingestuft.

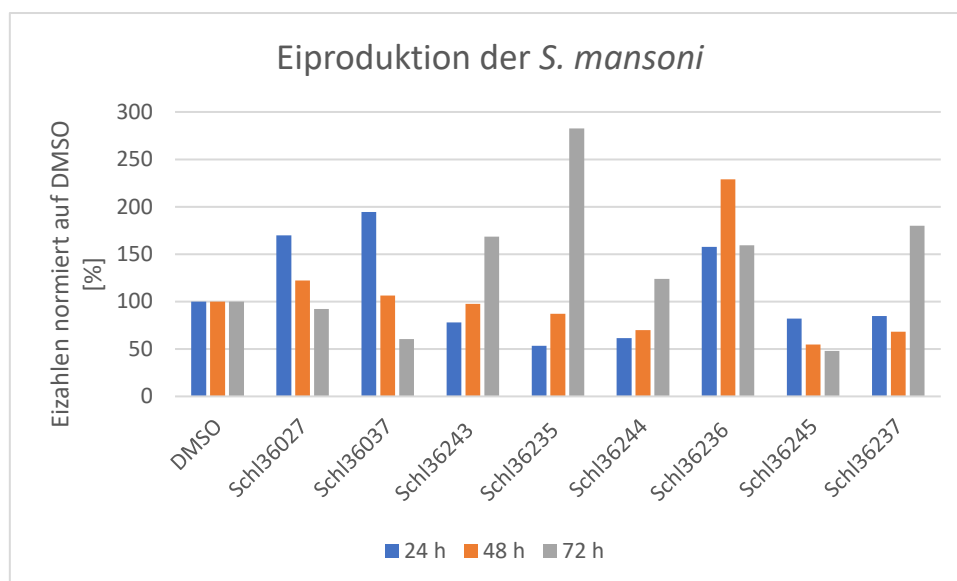


Abbildung 91: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Carbonsäure-Derivaten mit innerer Carbon- oder Sulfonsäureamid-Funktionalität bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Als Nächstes wurden die Phenylhydrazon- und Benzhydrazid-Derivate bei einer Konzentration von 25 μM getestet.

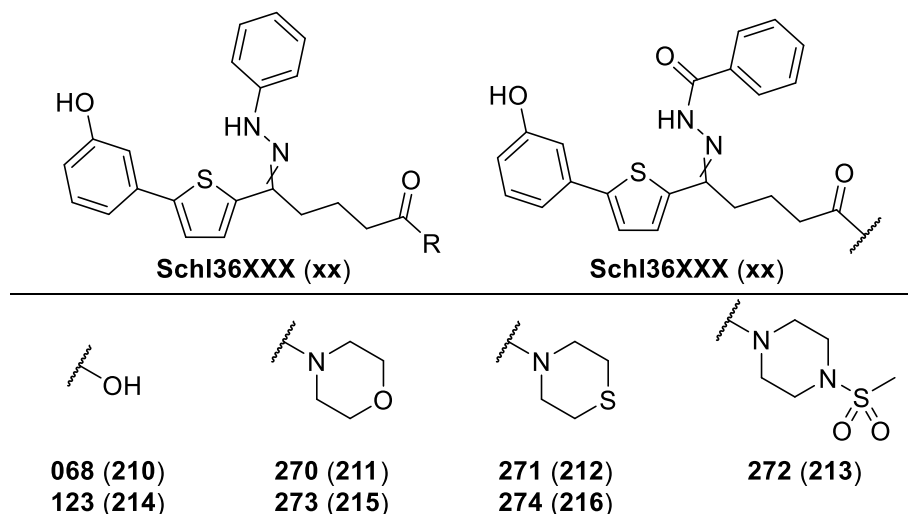


Abbildung 92: In vitro-getestete Carbonsäure-Derivate mit einer Phenylhydrazon- oder Benzhydrazon-Funktionalität.

Alle drei Derivate mit einer Benzhydrazon-Gruppe zeigten in der biologischen Testung keine antischistosomale Aktivität. Die Eiproduktion der Schistosomen war bei Behandlung mit diesen Derivaten im Vergleich zur Negativ-Kontrolle bis zu 40 % höher (**Abbildung 93**). Vitalität und Motilität der Würmer waren nicht reduziert und es wurden

keine weiteren Phänotypen beobachtet. Gründe für den Verlust der antischistosomalen Wirkung könnten sein, dass die Hydrazon-Funktion im wässrigen Medium nicht stabil ist und sich zur entsprechenden Keto-Carbonylverbindung umwandelt. Diese waren bei der Testung der Carbonsäureamide ebenfalls als nicht aktiv eingestuft worden. Da bei der Synthese dieser Hydrazon-Derivate bereits festgestellt wurde, dass allein eine wässrige Aufarbeitung zur Hydrolyse des Hydrazons führt, ist eine Hydrolyse im wässrigen Medium der biologischen Testung sehr wahrscheinlich.

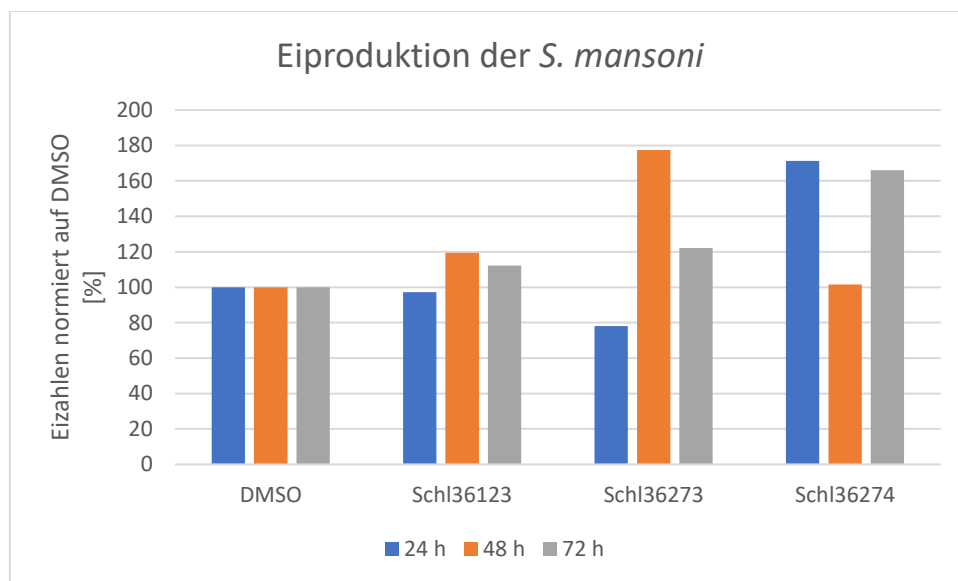


Abbildung 93: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Carbonsäure-Derivaten mit einer Phenylhydrazon- oder Benzhydrazon-Funktionalität bei 25 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Die biologische Testung der Derivate mit der Phenylhydrazon-Funktionalität führte zu interessanten Erkenntnissen. Wie auch bei den anderen Derivaten zeigte die Substanz mit der freien Carbonsäure **Schl36068** keine antischistosomale Aktivität nach 72 h bei 25 μ M Substanzkonzentration. Hingegen wiesen alle Carbonsäureamide bei dieser Konzentration antischistosomale Wirkung auf. Die Behandlung der *S. mansoni*-Pärchen mit dem Morpholin-Derivat **Schl36270** führte zu einer Inhibition der Eiproduktion um 97 % nach 72 h (**Abbildung 94**). Zudem konnte zwar nur eine Entpaarungsrate von 20 % erzielt werden, jedoch befand sich kein Wurm im angesaugten Zustand. Vitalität und Motilität sowohl der Männchen als auch der Weibchen waren deutlich reduziert. Ein weiterer Phänotyp wurde ausschließlich bei den Männchen beobachtet: eine starke Schwellung des anterior gelegten

Kopfbereichs, die auf einen vergrößerten, angeschwollenen Oesophagus hindeuteten (**Abbildung 95**, B). Eine Verringerung der Substanzkonzentration auf 10 μM führte jedoch zu einem Verlust der antischistosomalen Wirkung. Hier befanden sich alle Würmer auch nach 72 h im angesaugten Zustand und legten eine zur Negativ-Kontrolle vergleichbare Anzahl an Eiern (**Abbildung 94**).

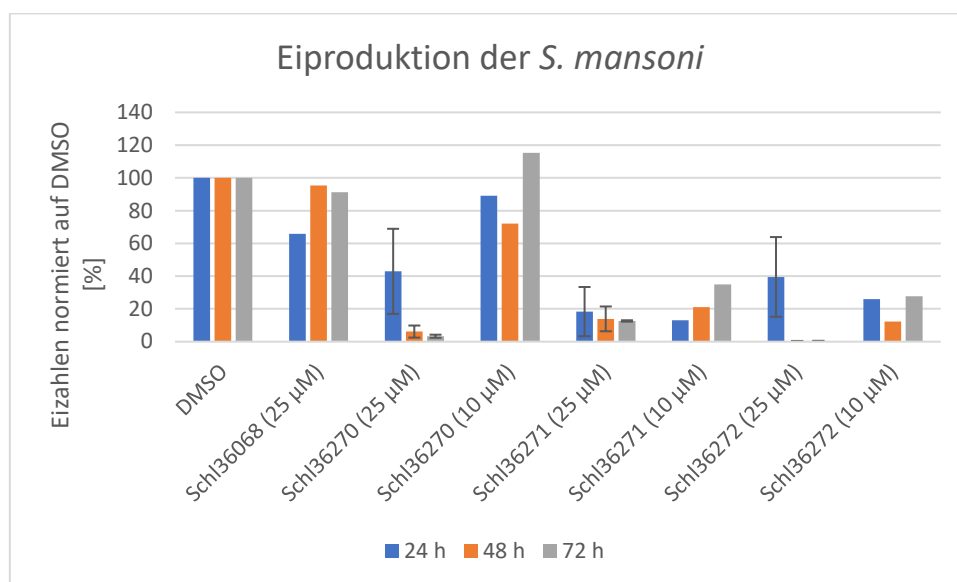


Abbildung 94: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Carbonsäure-Derivaten mit einer Phenylhydrazon- oder Benzhydrazon-Funktionalität bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Das Thiomorpholin-Derivat **SchI36271** zeigte im Vergleich zum Morpholin-Derivat **SchI36270** eine geringere antischistosomale Wirkung bei 25 μM . Nach einer Behandlungsdauer von 72 h konnte eine Reduktion der Eiproduktion um 87 % notiert werden (**Abbildung 94**). Zudem lagen noch 90 % der Schistosomen im gepaarten Zustand vor, wobei 30 % dieser an der Petrischale angesaugt waren. Vitalität und Motilität der Würmer waren kaum beeinträchtigt. Morphologische Änderungen an den Würmern wurden nicht beobachtet. Bei einer Erniedrigung der Substanzkonzentration auf 10 μM wurde zwar eine Reduktion der Eiproduktion um 65 % beobachtet, jedoch lagen alle Parasiten gepaart und angesaugt vor, sodass diese Substanz bei 10 μM als nicht aktiv eingestuft wurde.

Die aktivste Verbindung dieser Serie bildet das Methylsulfonylpiperazin-Derivat **SchI36272**. Schon nach 48 h bei einer Substanzkonzentration von 25 μM wurde eine Entpaarungsrate von 100 % und eine komplette Inhibition der Eiproduktion erzielt

(**Abbildung 94**). Keiner der Würmer lag angesaugt vor. Zudem zeigten sowohl die Weibchen als auch die Männchen sehr starke Tegumentschäden (**Abbildung 95**; C und D). Vitalität und Motilität der Würmer beschränkten sich auf minimalste Bewegungen im Kopf- und Schwanzbereich. Eine Verringerung der Substanzkonzentration auf 10 μM führte zu einer Reduktion der Eiproduktion um 72 %, jedoch konnten keine weiteren Phänotypen beobachtet werden.

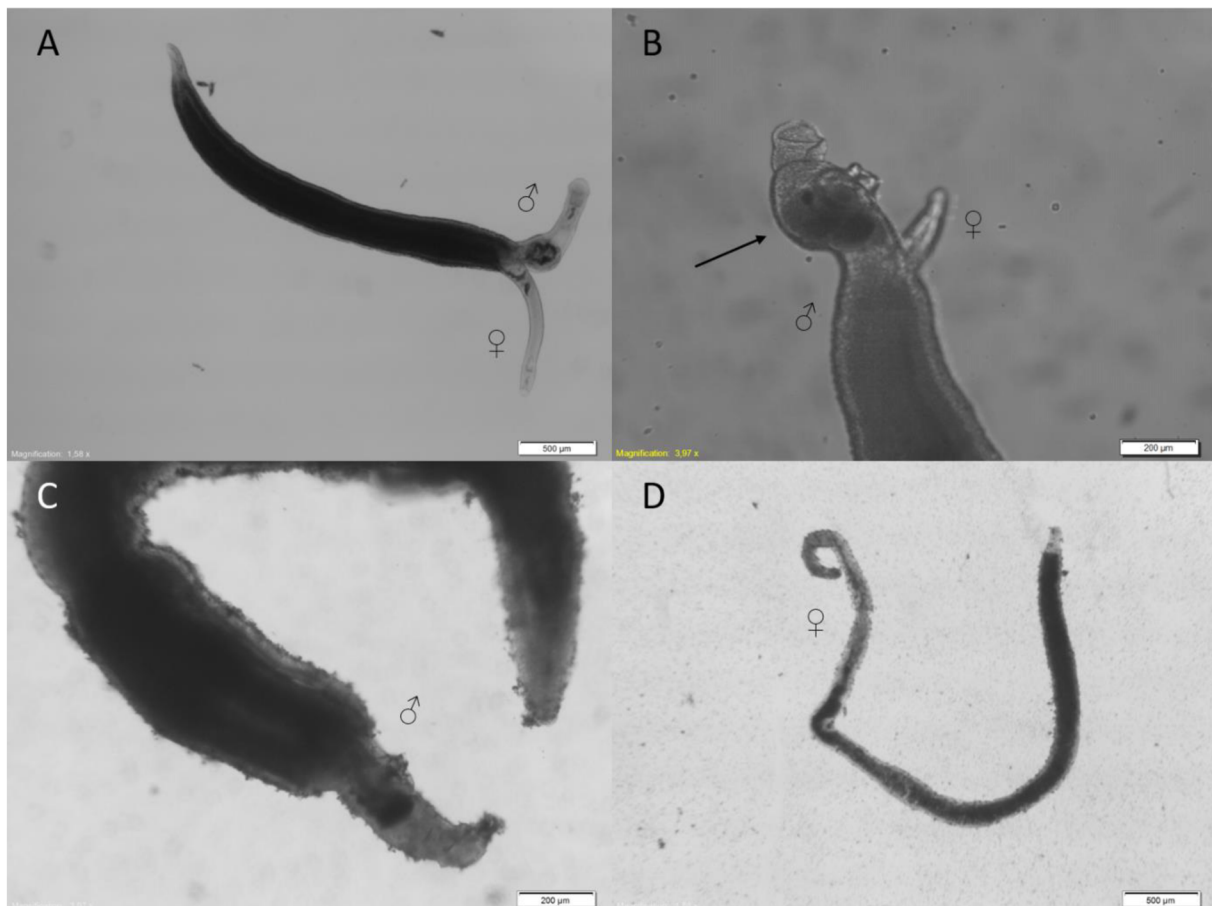


Abbildung 95: Behandlung der Schistosomen mit den Phenylhydrazon-Derivaten bei einer Substanzkonzentration von 25 μM . Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert. **A)** DMSO Kontrolle; **B)** Behandlung mit dem Morpholin-Derivat **Schi36270**, der Pfeil zeigt den angeschwollenen Kopfbereich des Männchens; **C)** und **D)** Behandlung mit dem Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schi36272**, zu sehen sind die starken Tegumentschäden der Männchen und Weibchen.

Als letztes wurden die Imino-Morpholin-Derivate an den Schistosomen-Pärchen untersucht (**Abbildung 96**).

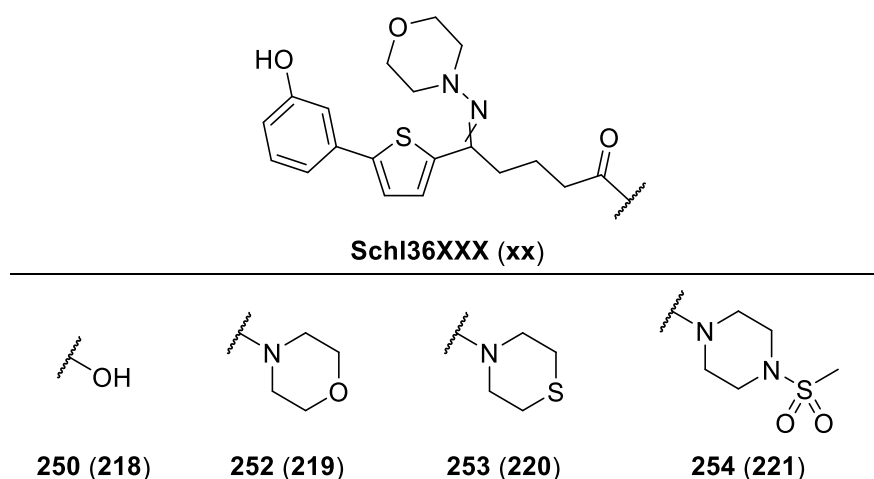


Abbildung 96: An *S. mansoni* in vitro-getestete Imino-Morpholinderivate.

Bei diesen Derivaten wurde keine antischistosomale Aktivität bei 25 μ M beobachtet. Keines der Derivate zeigt eine signifikante Reduktion der Eiproduktion. Schistosomen, die mit der freien Carbonsäure **Schl36250** behandelt wurden, zeigten eine vierfach erhöhte Eiproduktion im Vergleich zur DMSO-Kontrolle. Da zudem keine signifikanten Phänotypen auftraten, wurden diese Derivate als nicht antischistosomal aktiv eingestuft.

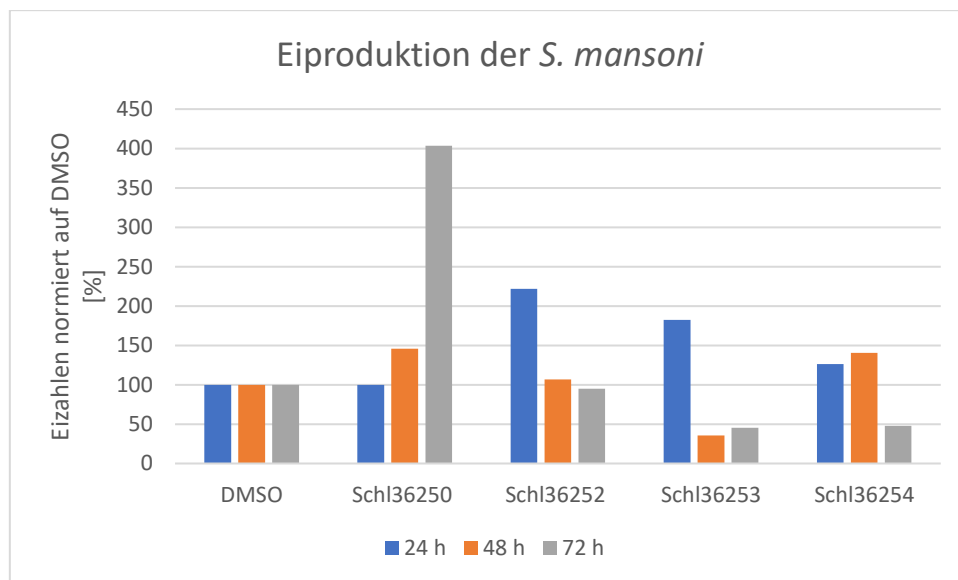


Abbildung 97: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Imino-Morpholin-Derivaten bei 25 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

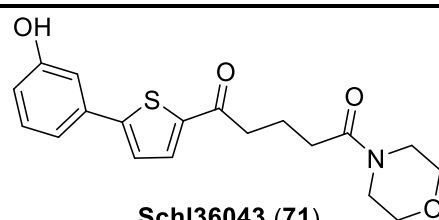
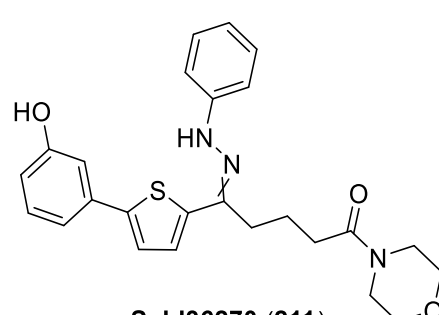
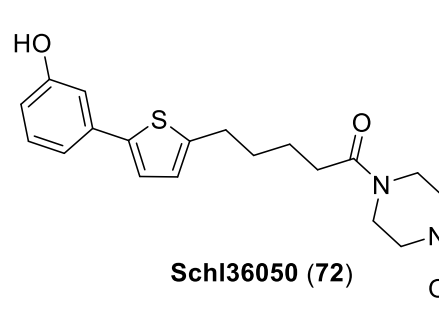
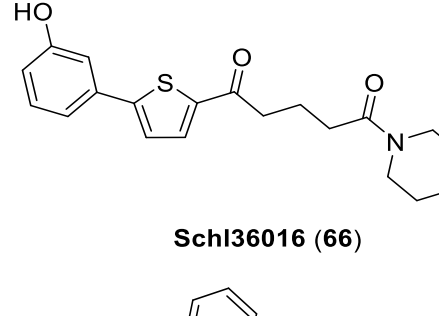
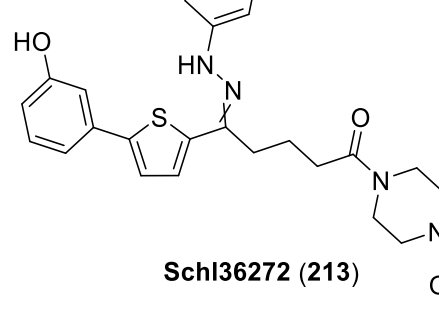
Die Modifikationen der Keto-Carbonylgruppe durch die Insertion einer inneren Carbonsäureamid- oder Sulfonsäureamid-Gruppe, aber auch durch Darstellung von

Hydrazonen lieferten zwei antischistosomal aktive Derivate, das Morpholin-Derivat **Schl36270** und das Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36272**, sowie ein schwach aktives Derivat, das Thiomorpholin-Derivat **Schl36271**. Alle drei Substanzen gehören der Phenylhydrazon-Substanzklasse an. Die anderen Hydrazon-Derivatisierungen führten zu einem Verlust der antischistosomalen Aktivität. **Tabelle 17** zeigt die beobachteten Phänotypen der aktiven Substanzen und die der analogen Verbindungen ohne und mit Keto-Carbonylgruppe. Das Methylsulfonylpiperazin-Derivat zeigte im Vergleich zum analogen Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36050** (Kapitel 4.2, S.36) stärker ausgeprägte Tegumentschäden. Die analoge Verbindung mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36016** besitzt keine antischistosomale Aktivität. Dies deutet darauf hin, dass entweder die Hydrazon-Verbindung selbst oder das Hydrazin, welches durch Hydrolyse des Hydrazons freigesetzt wird, die aktive Verbindung darstellt. Um dies eindeutig zu klären, sollte in Zukunft Phenylhydrazin an den Würmern getestet werden. Werden bei der Testung des Phenylhydrazins diese Phänotypen in gleicher Stärke beobachtet, ist die aktive Substanz wahrscheinlich Phenylhydrazin.

Durch die Testung der Phenylhydrazone konnten weitere Struktur-Wirkungs-Beziehungen erstellt werden. Eine Modifikation der Keto-Carbonylgruppe wurde lediglich im Falle des Phenylhydrazons toleriert, wobei das Thiomorpholin-Derivat **Schl36272** durch seine erhöhte antischistosomale Aktivität bei 25 μ M auffiel. Basierend auf diesem Ergebnis sollten weitere Hydrazone dargestellt werden, um zu ermitteln, ob noch weitere Substanzen mit einer erhöhten antischistosomalen Aktivität generiert werden können.

Tabelle 17: Vergleich der bei 25 μ M aktiven Carbonsäureamide mit modifizierter Keto-Carbonylgruppe mit den analogen Verbindungen ohne Keto-Carbonylgruppe.

Struktur	Eizahl Reduktion	Entpaarungs- rate	Weitere Phänotypen
<p>Schl36107 (108)</p>	98 %	50 %	-

 <p>Schl36043 (71)</p>	0 %	0 %	-
 <p>Schl36270 (211)</p>	97 %	20 %	Kopf bei ♂ angeschwollen
 <p>Schl36050 (72)</p>	99 %	100 %	Tegument- bläschen
 <p>Schl36016 (66)</p>	78 %	0 %	-
 <p>Schl36272 (213)</p>	100 %	100 %	Starke Tegument- schäden

Wenn nicht anders angegeben, wurden die beobachteten Phänotypen bei den Männchen und Weibchen beobachtet.

4.7. Austausch des Thiophenringes

4.7.1. Synthese der Derivate mit ausgetauschtem Thiophenring

Als Nächstes wurde untersucht, inwiefern der Thiophenring für die antischistosomale Aktivität essenziell ist, oder ob durch dessen Austausch die Aktivität gesteigert werden kann. Hierzu sollte der Thiophenring durch einen Thiazol-, Oxazol- und Furan-Ring ausgetauscht werden (**Abbildung 98**). Dabei sollten nicht nur die freie Carbonsäure, sondern auch die Amide, die in Kapitel 4.3.4 (S.73) durch eine antischistosomale Aktivität aufgefallen waren, synthetisiert werden.

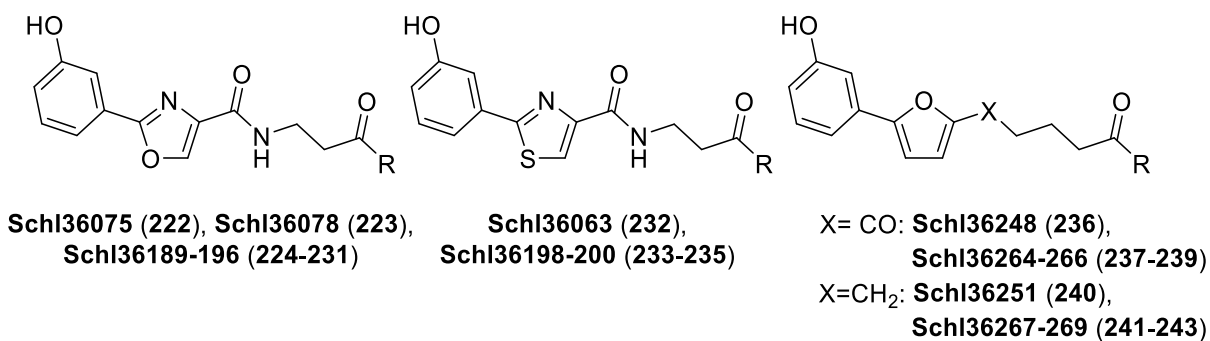


Abbildung 98: Geplante Derivate mit modifiziertem Thiophen-Ring.

Zunächst wurde der Thiophenring durch einen Oxazolring ausgetauscht. Da zum Zeitpunkt der Synthese die zytotoxikologischen Ergebnisse der besten Amide (Kapitel 4.3.5, S.90) noch nicht vorhanden waren, wurden die Synthese aller aktiven Carbonsäureamide angedacht, um eine möglichst große Vergleichbarkeit zu erzielen (**Abbildung 99**).

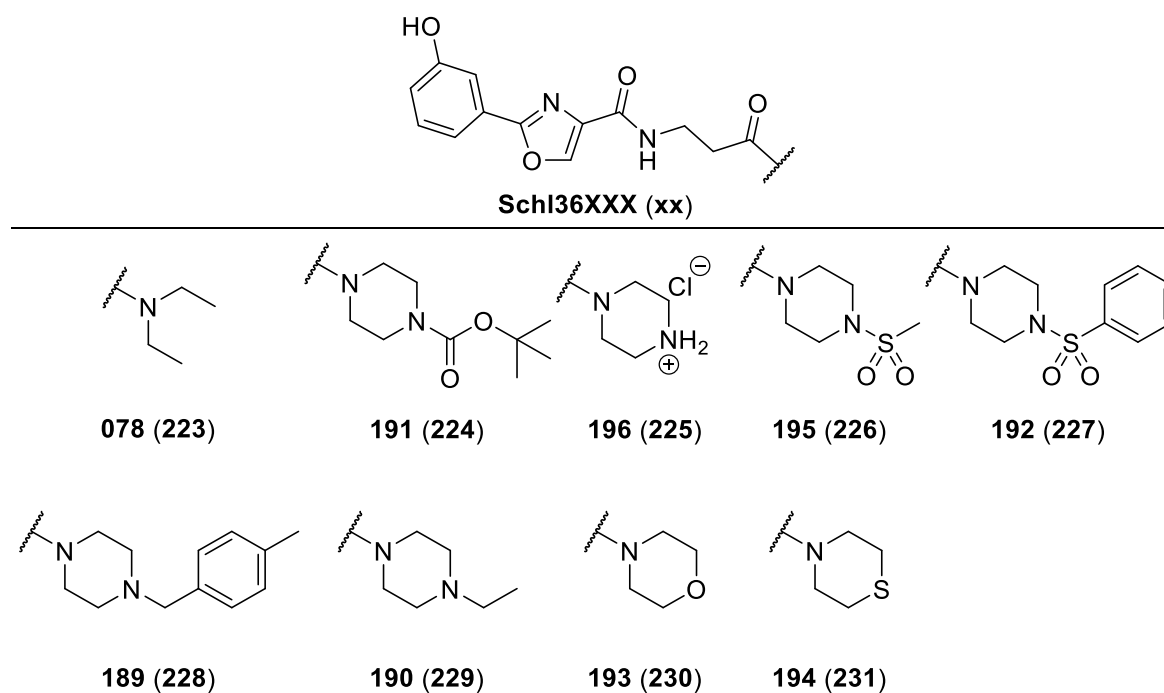
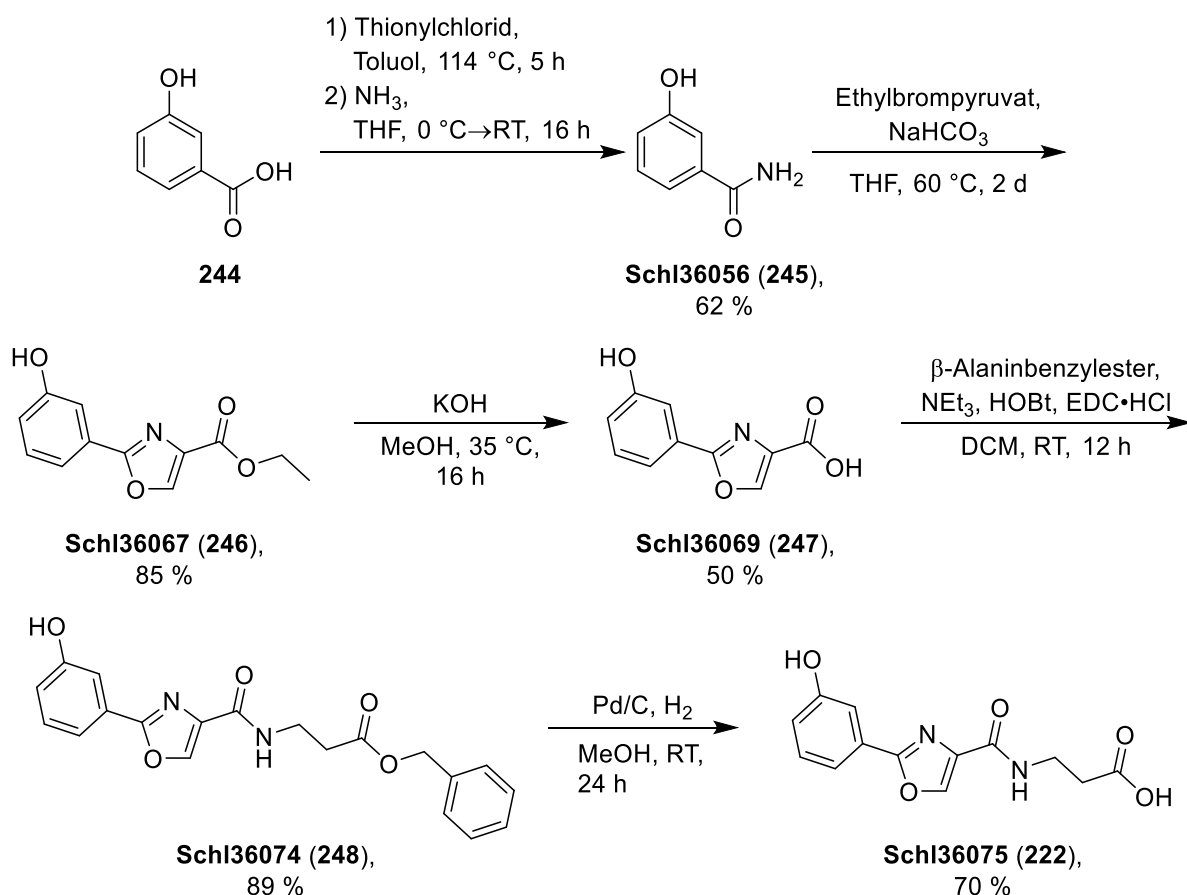


Abbildung 99: Geplante Oxazol-Carbonsäureamid-Derivate.

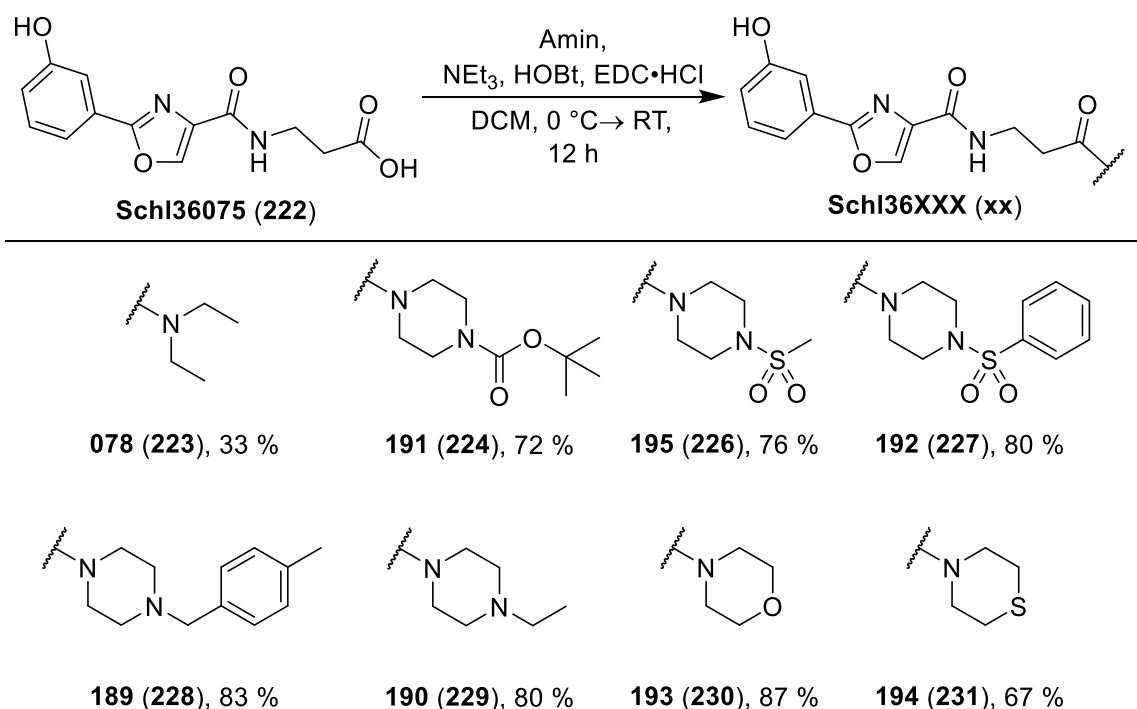
Die Synthese der Oxazol-Carbonsäure **Schl36075** erfolgte, wie in **Schema 41** gezeigt, durch eine fünfstufige Reaktion ausgehend von 3-Hydroxybenzoesäure **244**. Nach einer *in situ*-Darstellung des Säurechlorids wurde als erstes 3-Hydroxybenzamid (**Schl36056**) dargestellt. Dies gelang mit einer Ausbeute von 62 %. Der anschließende Ringschluss erfolgte mit Ethylbrompyruvat und NaHCO_3 als Base. Der Oxazol-Ethylester **Schl36067** wurde mit einer Ausbeute von 85 % erhalten und anschließend verseift. Danach wurde die erhaltene freie Carbonsäure in einer Kupplungsreaktion mit β -Alaninbenzylester umgesetzt. Dies führte zur Benzyl-geschützten Oxazol-Alkylcarbonsäure **Schl36274** mit einer Ausbeute von 45 % über beide Reaktionsschritte.



Schema 41: Synthese der Oxazol-Alkylcarbonsäure **Schl36075** ausgehend von 3-Hydroxybenzoesäure.

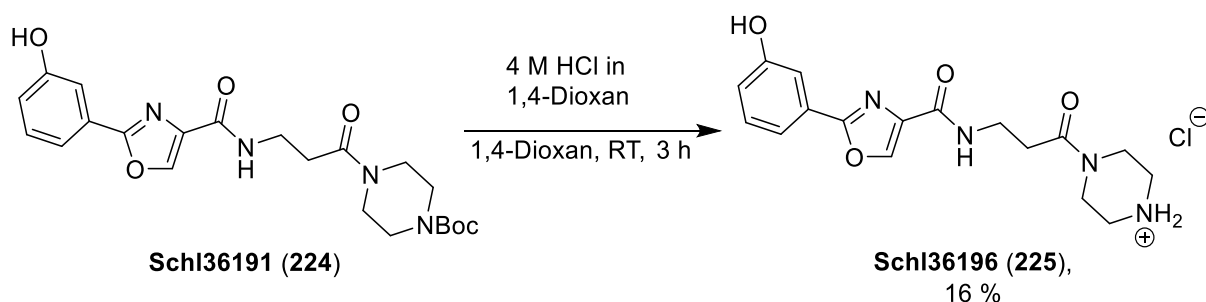
Der letzte Schritt, die Abspaltung der Benzylschutzgruppe an der Carbonsäure-Gruppe, gelang mit einer Pd-katalysierten Hydrierung. Dabei wurde die gewünschte und zugleich als Endstufe angesehene freie Oxazol-Alkylcarbonsäure **Schl36075** mit einer Ausbeute von 70 % erhalten (Gesamtausbeute über fünf Stufen: 17 %).

Anschließend wurde die erhaltene Oxazol-Alkylcarbonsäure **Schl36075** mit den entsprechenden Aminen in einer Kupplungsreaktion verknüpft (**Schema 42**). Alle gewünschten Carbonsäureamide konnten durch diese Methode erfolgreich dargestellt werden. Die Ausbeuten lagen mit zwei Ausnahmen im guten Bereich (72-87 %). Die beiden Ausnahmen bildeten das *N,N*-Diethylamid **Schl36078** und Thiomorpholin-Derivat **Schl36194** mit 33 % und 67 % Ausbeute. Alle Produkte konnten durch Säulenchromatographie gereinigt werden.



Schema 42: Darstellung der Oxazol-Carbonsäureamide durch eine Kupplungsreaktion der analogen Carbonsäure mit den entsprechenden Aminen.

Die Boc-Schutzgruppe des Boc-Piperazids **Schl36191** wurde anschließend mit 4 M HCl in 1,4-Dioxan abgespalten, um das unsubstituierte Piperazid **Schl36196** zu erhalten. Dies erfolgte mit einer relativ geringen Ausbeute von 16 %. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass das im Reaktionsgemisch ausgefallene Produkt mit zu viel 1,4-Dioxan gewaschen wurde und sich in der Folge löste. Aufgrund der genügend erhaltenen Menge wurde die Reaktion nicht wiederholt.



Schema 43: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe beim Oxazol-Boc-Piperazincarbonsäureamid **Schl36191** unter sauren Bedingungen.

Da die Ergebnisse der Zytotoxizitätsmessungen der besten Carbonsäureamide (Kapitel 4.3.5, S.90) zu Beginn der Synthese der Thiazol-Derivate erhalten wurden, wurde die Liste der zu synthetisierenden Thiazolamide verkürzt. **Abbildung 100** zeigt

die geplanten Carbonsäureamide. Wie bei den anderen Synthesereihen sollte zusätzlich zu den drei Carbonsäureamiden die biologische Aktivität der freien Thiazol-Carbonsäure untersucht werden.

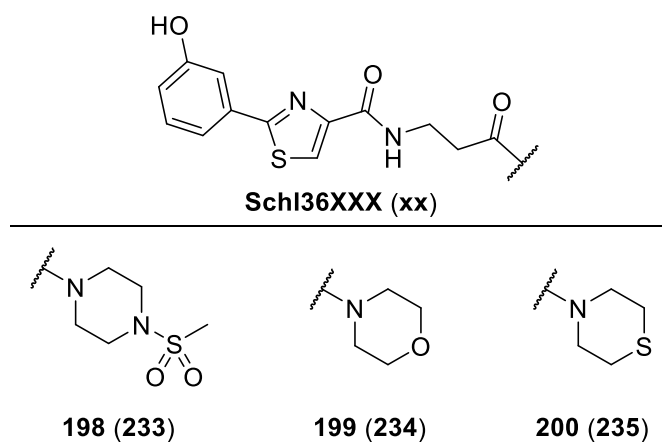
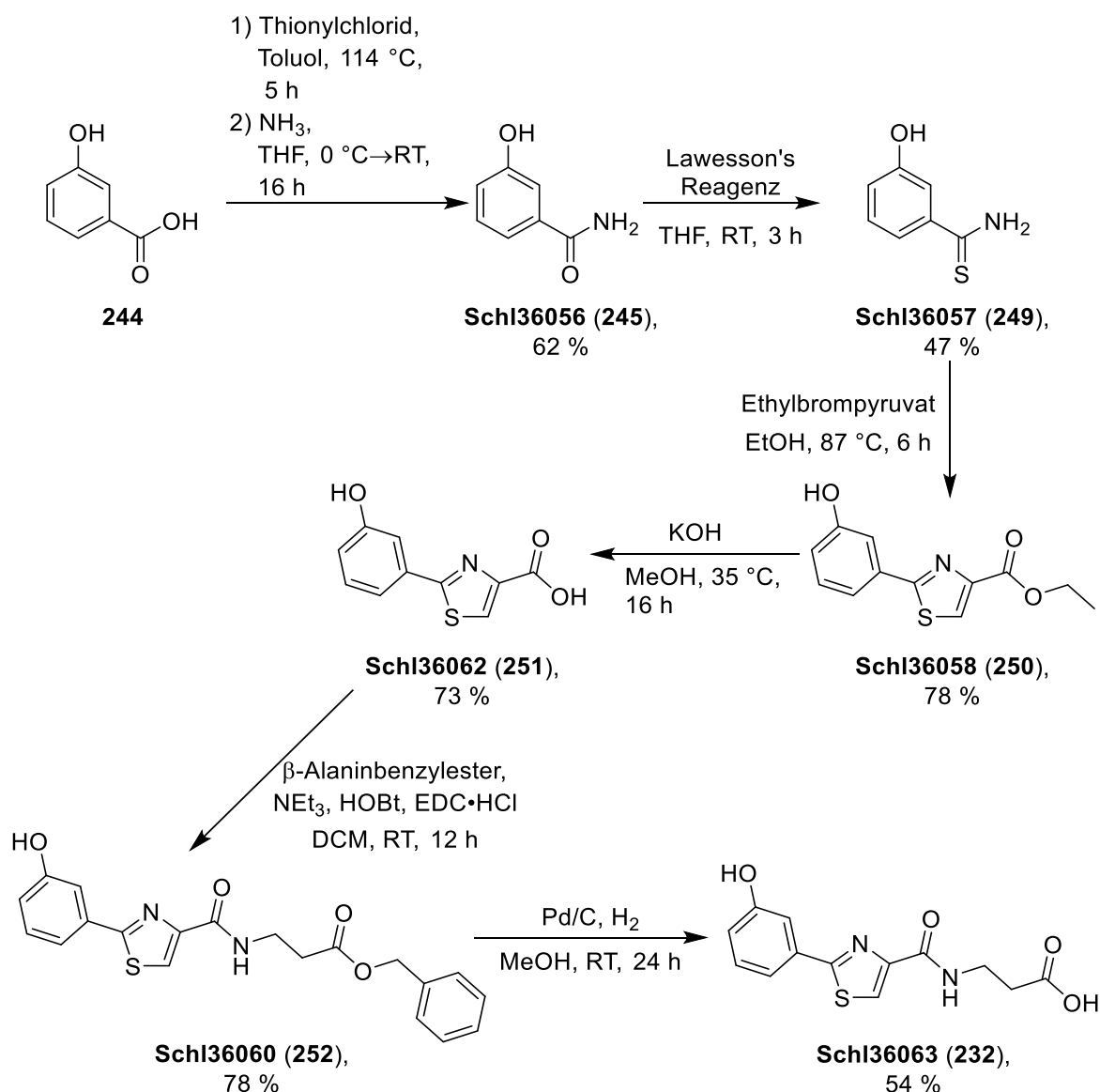


Abbildung 100: Geplante Thiazol-Carbonsäureamide.

Die Synthese der Thiazol-Carbonsäure **Schl36063** erfolgte, wie in **Schema 44** zu sehen, ähnlich wie die der Oxazol-Carbonsäure **Schl36075**. Allerdings umfasste diese Synthese einen zusätzlichen Schritt und damit insgesamt sechs Stufen.



Schema 44: Synthese der Thiazol-Carbonsäure **Schl36063** ausgehend von 3-Hydroxybenzoesäure.

Zunächst wurde 3-Hydroxybenzamid **Schl36056** aus 3-Hydroxybenzoesäure analog zur Oxazol-Carbonsäure **Schl36075** synthetisiert. Für die Synthese eines Thiazols wurde anschließend mit Hilfe des LAWESSON's Reagenzes das 3-Hydroxycarbon-säurethioamid **Schl36057** mit einer Ausbeute von 47 % dargestellt. Dabei wurde eine optimale Reaktionszeit von 3 h erarbeitet, da eine Verkürzung oder Verlängerung der Reaktionszeit zu einer geringeren Ausbeute führte. Zudem konnten beste Ergebnisse erzielt werden, wenn der Ansatz am gleichen Tag vollständig aufgearbeitet wurde.

Der Ringschluss erfolgte mit Ethylbromopyruvat durch eine ähnliche Methode wie bei der Synthese des Oxazols. Jedoch war eine Base, wie im Falle des Oxazols, aufgrund der größeren Nukleophilie des Schwefels nicht notwendig. Die anschließende

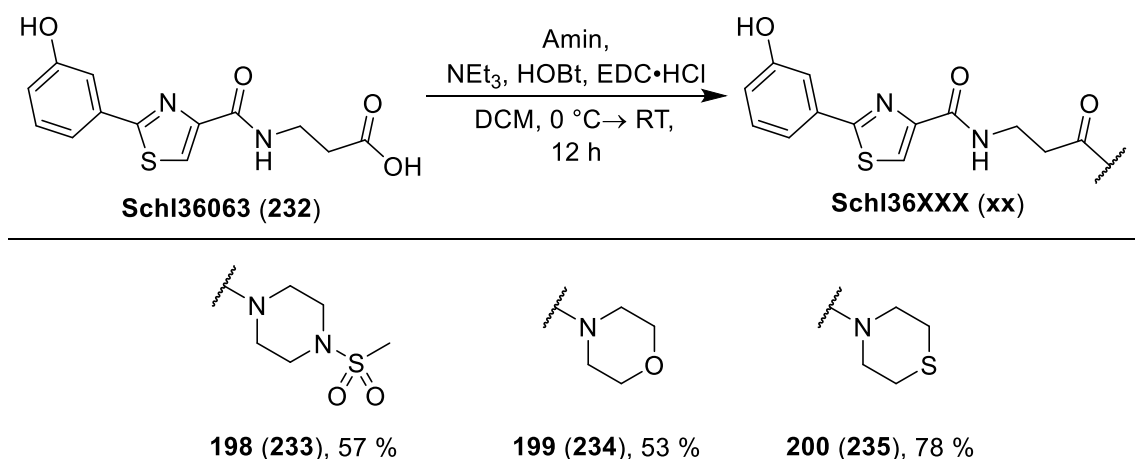
Verseifung lieferte die Thiazol-Carbonsäure **Schl36062** mit einer Ausbeute von 57 % über beide Stufen.

Eine anschließende Kupplung mit β -Alaninbenzylester und Abspaltung der Benzylschutzgruppe erfolgte analog zu der des Oxazolderivates und führte zur gewünschten Thiazol-Carbonsäure **Schl36063**. Hier konnte bei der Amidkupplung eine Ausbeute von 78 % und bei der Abspaltung der Benzylschutzgruppe eine Ausbeute von 54 % erreicht werden.

Die Thiazol-Carbonsäure **Schl36063** konnte in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7 % über alle Schritte erhalten werden. Die einzelnen Syntheseschritte verliefen reibungslos und die Zwischenprodukte und das Endprodukt konnten ohne nennenswerte Probleme gereinigt werden.

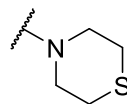
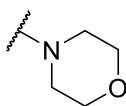
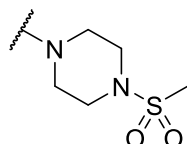
Anschließend wurde die Thiazol-Carbonsäure **Schl36063** mit den ausgewählten Aminen in einer EDC/HOBt Kupplung verknüpft (**Schema 45**). Dies führte mit mäßigen bis guten Ausbeuten zu den entsprechenden Derivaten **Schl36198-Schl36200**.

Durch diese sechs- beziehungsweise siebenstufige Reaktion konnten die Thiazol-Carbonsäure **Schl36063** und die in Kapitel 4.3.5 (S.90) identifizierten besten Amide dargestellt werden. Alle vier Derivate konnten in einer sehr guten Reinheit erhalten werden, sodass diese auf ihre biologische Wirksamkeit untersucht werden konnten.



Schema 45: Synthese der Thiazol-Carbonsäureamide durch eine Kupplungsreaktion der analogen Carbonsäure mit den entsprechenden Aminen.

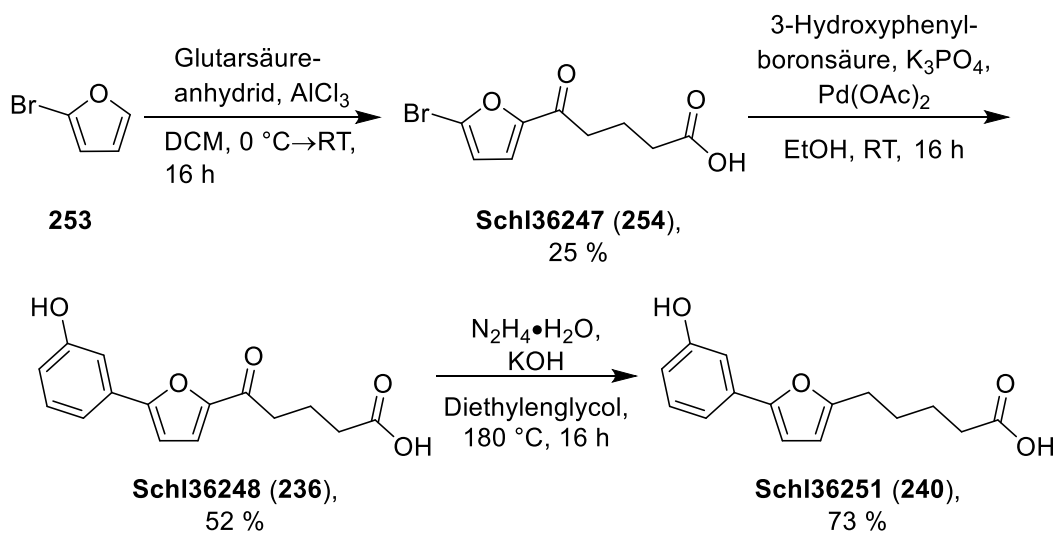
Zuletzt wurde der Thiophenring durch einen Furanring ersetzt. Dabei sollten erneut Derivate mit und ohne Keto-Carbonylgruppe dargestellt werden. Letzters wirkte sich vor allem bei den Thiophencarbonsäureamiden positiv auf die antischistosomale

Oc1ccc(cc1)-c2ccoc2*CCCC(=O)C**Schl36XXX (xx)**

X= CO: **265 (239)**

$$X=CH_2: 268 (243)$$

Die Synthese der Furan-Carbonsäure mit und ohne Keto-Carbonylgruppe (**Schl36248** und **Schl36151**) sollte analog zu der der Thiophen-Carbonsäuren **Schl32356** und **Schl32357** (Kapitel 4.3.1, S.45) erfolgen (**Schema 46**).



Zunächst wurde eine FRIEDEL-CRAFTS-ACYLIERUNG an 2-Bromfuran (**253**) durchgeführt. Die Aufarbeitung des Rohprodukts erwies sich als problematischer als die der analogen Reaktion mit 2-Bromthiophen (**77**). Hier fiel das Produkt durch Überführung in die wässrige Phase und anschließendem Ansäuern rein aus, sodass

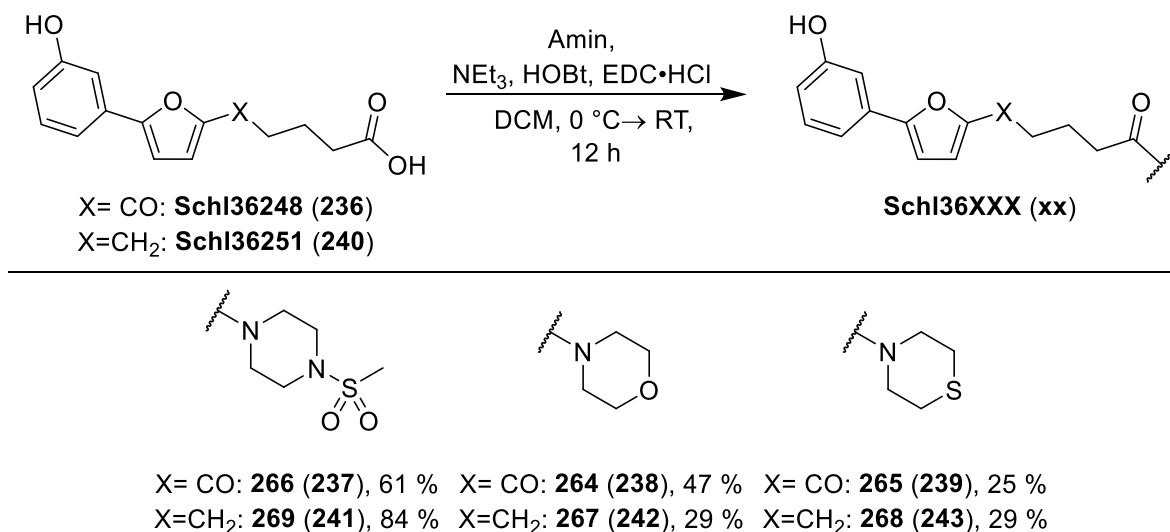
dieses abfiltriert, gewaschen und getrocknet werden konnte. Bei der Reaktion mit 2-Bromfuran fiel das gewünschte Produkt **Schl36247** aus der wässrigen Phase nicht aus, sodass dieses zunächst in die organische Phase überführt werden musste. Da durch das Waschen die Verunreinigungen, wie nicht umgesetztes 2-Bromfuran, nicht ohne größere Verluste des Produkts entfernt werden konnten, musste das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt werden. Aufgrund der vorhandenen Carboxyl-Gruppe musste Ameisensäure dem Laufmittel hinzugegeben werden, die die stark gestreckte Elutionszeit des Produkts nur wenig verkürzte. Das Produkt wurde daher in einer Ausbeute von lediglich 25 % erhalten.

Die anschließende SUZUKI-Reaktion bereitete bei der Reinigung des entstandenen Produkts ebenfalls Schwierigkeiten, da auch hier das Produkt nicht nach der wässrigen Aufarbeitung im wässrigen Milieu beim Ansäuern ausfiel. So musste eine säulenchromatographische Reinigung vorgenommen werden, was sich durch die vorhandene Carbonsäurefunktion nur durch Zugabe von Ameisensäure im Lösungsmittel realisieren ließ. Um die Verunreinigungen des Rohprodukts erfolgreich zu entfernen, musste ein Laufmittelgradient gefahren werden, der eine erheblich verlängerte Elutionszeit des Produkts zur Folge hatte. Dennoch konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 52 % rein erhalten werden. Für die Synthese der Carbonsäureamide musste der Ansatz wiederholt werden. Hier wurde auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet, da im nächsten Schritt das Produkt ebenfalls durch Säulenchromatographie gereinigt wurde.

Durch die Reduktion der Keto-Carbonylgruppe konnte die Furan-Carbonsäure ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36251** erhalten werden. Jedoch musste hier ebenfalls das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt werden, da das Produkt nicht im sauren Milieu ausfiel. Auch musste aufgrund der Anwesenheit der Carbonsäuregruppe Ameisensäure dem Laufmittel hinzugegeben werden, das Produkt eluierte allerdings höher konzentriert.

Die Synthese der Furan-Carbonsäure mit (**Schl36248**) und ohne (**Schl36251**) Keto-Carbonylgruppe war speziell in Bezug auf die Reinigung der Zwischenprodukte und Produkte deutlich zeitintensiver als die Synthese der analogen Thiophen-Carbonsäuren **Schl32356** und **Schl32357**. Dennoch konnten die gewünschten Produkte **Schl36248** und **Schl36251** in ausreichender Menge und Reinheit mit einer Gesamtausbeute von 13 % und 9 % über zwei bzw. drei Stufen erhalten werden.

Anschließend wurden die erhaltenen Carbonsäuren **Schl36248** und **Schl36251** mit den entsprechenden Aminen in einer EDC/HOBt-Kupplung verknüpft (**Schema 47**).



Schema 47: Synthese der Furan-Carbonsäureamide durch eine Kupplungsreaktion der analogen Carbonsäure mit den entsprechenden Aminen.

Die Synthese der Carbonsäureamide erfolgte ohne Probleme, sodass alle gewünschten Amide mit und ohne Keto-Carbonylgruppe erhalten werden konnten. Die teilweise geringen Ausbeuten (25 %-47 %) waren auf die Verwendung von leicht verunreinigtem Edukt zurückzuführen. Da sich die Reinigung der Carbonsäuren langwierig gestaltete, wurde lediglich eine kleine Menge für die biologische Testung bis zur zufriedenstellenden Reinheit gereinigt. Da bei der Darstellung der Carbonsäureamide leichte Verunreinigungen der Edukte die Reaktion nicht stören und die Abtrennung dieser bei der nachfolgenden Reaktion erleichtert wurde, konnte eine leichte Verunreinigung der Carbonsäure in Kauf genommen werden.

Der Austausch des Thiophenrings lieferte 22 weitere Endstufen. Diese wurden dann bezüglich ihrer biologischen Aktivität untersucht.

4.7.2. *In vitro*-Testung der Derivate mit ausgetauschtem Thiophenring

Die im letzten Kapitel beschriebenen synthetisierten Oxazol-Carbonsäuren und -Carbonsäureamide wurden auf ihre antischistosomale Aktivität bei einer

Substanzkonzentration von 25 μM *in vitro* getestet. **Abbildung 102** zeigt die *in vitro*-getesteten Oxazol-Derivate.

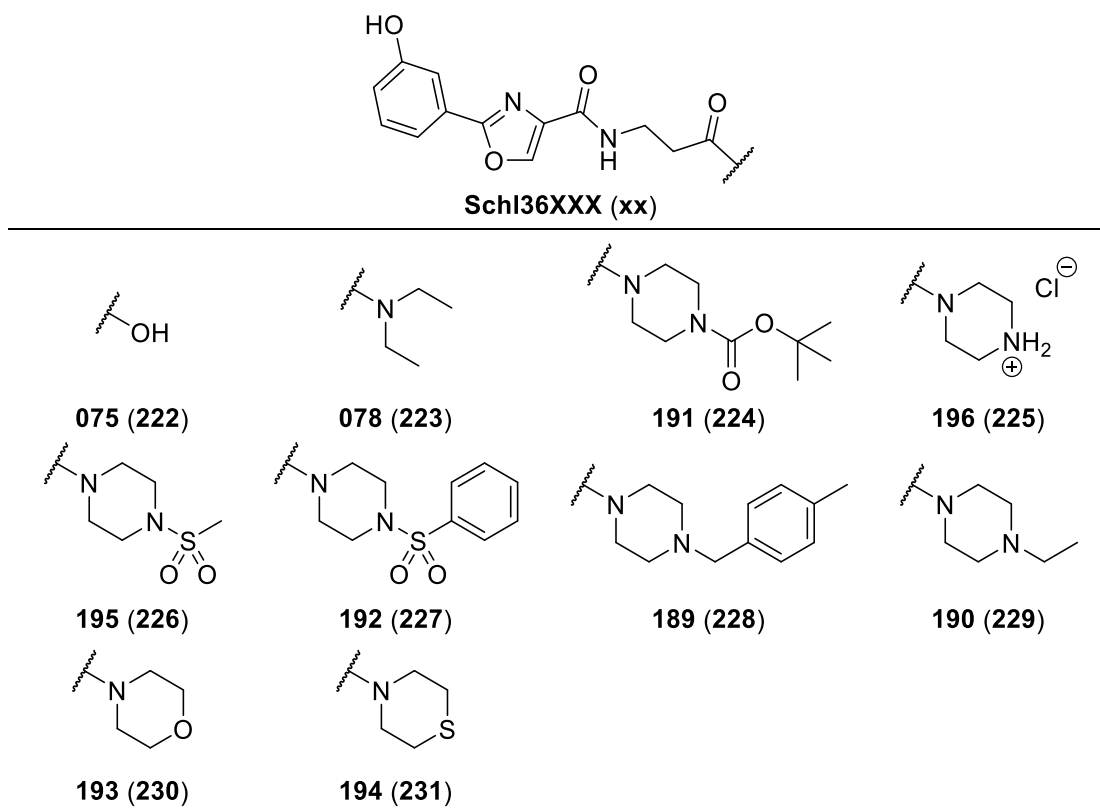


Abbildung 102: Synthetisierte und *in vitro* an Schistosomen untersuchte Oxazol-Derivate.

Der Austausch des Thiophenrings durch einen Oxazol-Ring hatte einen kompletten Verlust der antischistosomalen Aktivität bei 25 μM zur Folge. Wie in **Abbildung 103** zu sehen ist, führen weder das Oxazol-Carbonsäurederivat **Schl36075** noch die Oxazol-Carbonsäureamide (**Schl36078**, **Schl36189-196**) zu einer signifikanten Verringerung der Eiproduktion der Schistosomen.

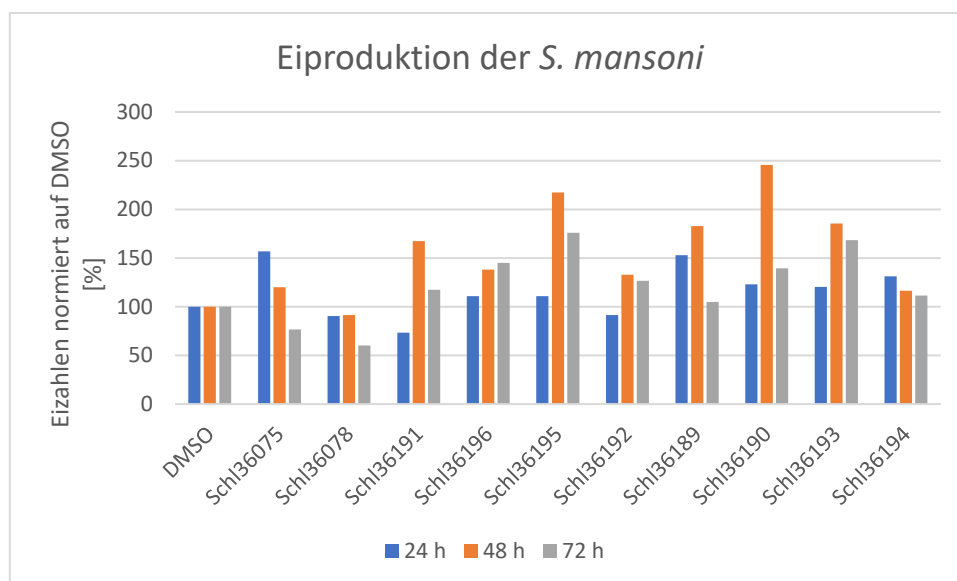


Abbildung 103: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Oxazol-Derivaten bei 25 µM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Außerdem bewirkte keines der synthetisierten Derivate eine Reduktion der Vitalität/Motilität oder andere Phänotypen an den Schistosomen.

Anschließend wurden die hergestellten Thiazol-Derivate bei einer Substanzkonzentration von 25 µM *in vitro* an Schistosomen getestet (**Abbildung 104**).

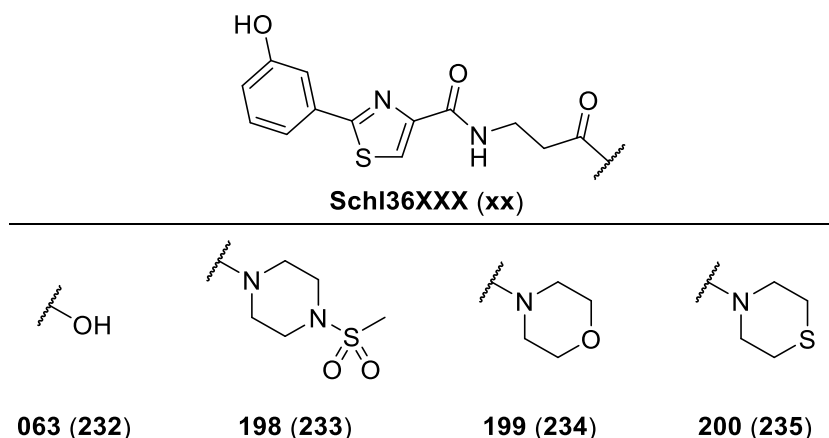


Abbildung 104: Synthetisierte und *in vitro* an Schistosomen untersuchte Thiazol-Derivate.

Auch bei den Thiazol-Derivaten zeichnete sich keine Substanz durch eine antischistosomale Aktivität bei 25 µM aus. Keines der Derivate führte zu einer Reduktion der Motilität/Vitalität oder der Eiproduktion (**Abbildung 105**).

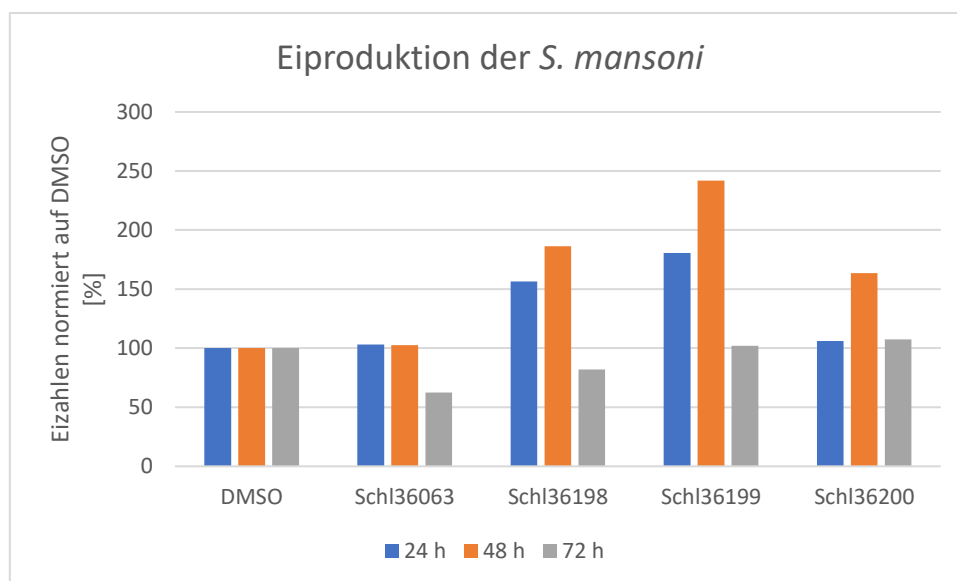


Abbildung 105: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Thiazol-Derivaten bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Zuletzt wurden die zuvor hergestellten Furan-Derivate (**Abbildung 106**) an Schistosomen bei einer Substanzkonzentration von 25 μM getestet.

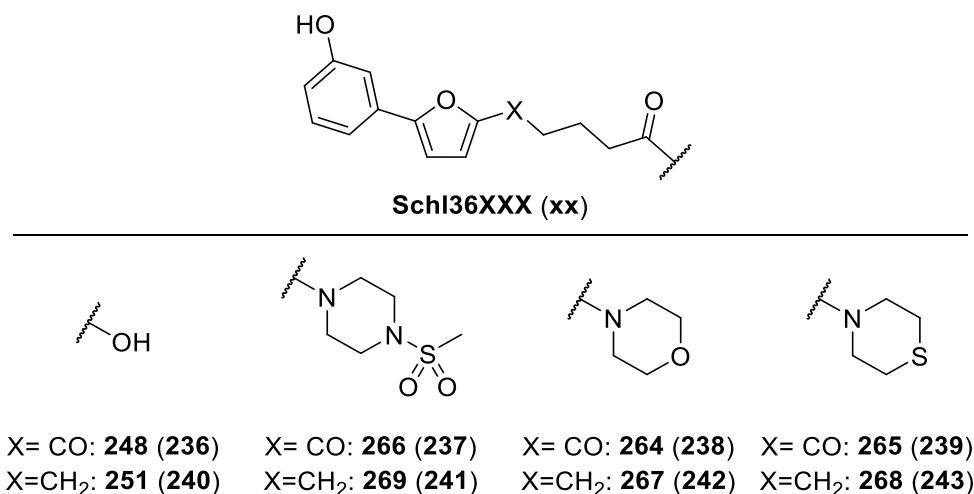


Abbildung 106: Synthetisierte und *in vitro* an Schistosomen untersuchte Furan-Derivate.

Bei der *in vitro*-Testung fiel das Thiomorpholin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36268** durch eine komplette Entpaarung nach 48 h Inkubationszeit auf. Des Weiteren konnte ebenfalls nach 48 h eine vollständige Inhibition der Eiproduktion bei einer Substanzkonzentration von 25 μM notiert werden (**Abbildung 107**). Darüber hinaus waren Vitalität und Motilität der Würmer stark beeinträchtigt. Ebenso konnten Schäden am Tegument in Form von Blasen sowohl bei den männlichen als auch bei

den weiblichen Würmern verzeichnet werden (**Abbildung 108**, B, C und D). Die hier beobachteten Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der analogen Thiophen-Verbindung **Schl36158** (Kapitel 4.3.4, S.73). Bei der Behandlung der Schistosomen mit dieser Substanz bei einer Konzentration von 10 μM wurde keine antischistosomale Wirkung beobachtet.

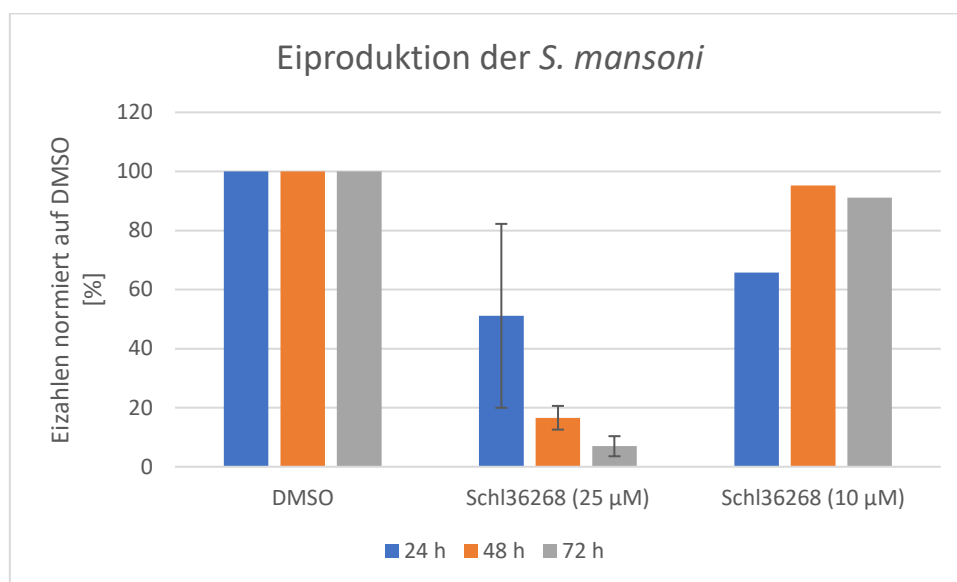


Abbildung 107: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit dem Thiomorpholin-Derivat **Schl36268** bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

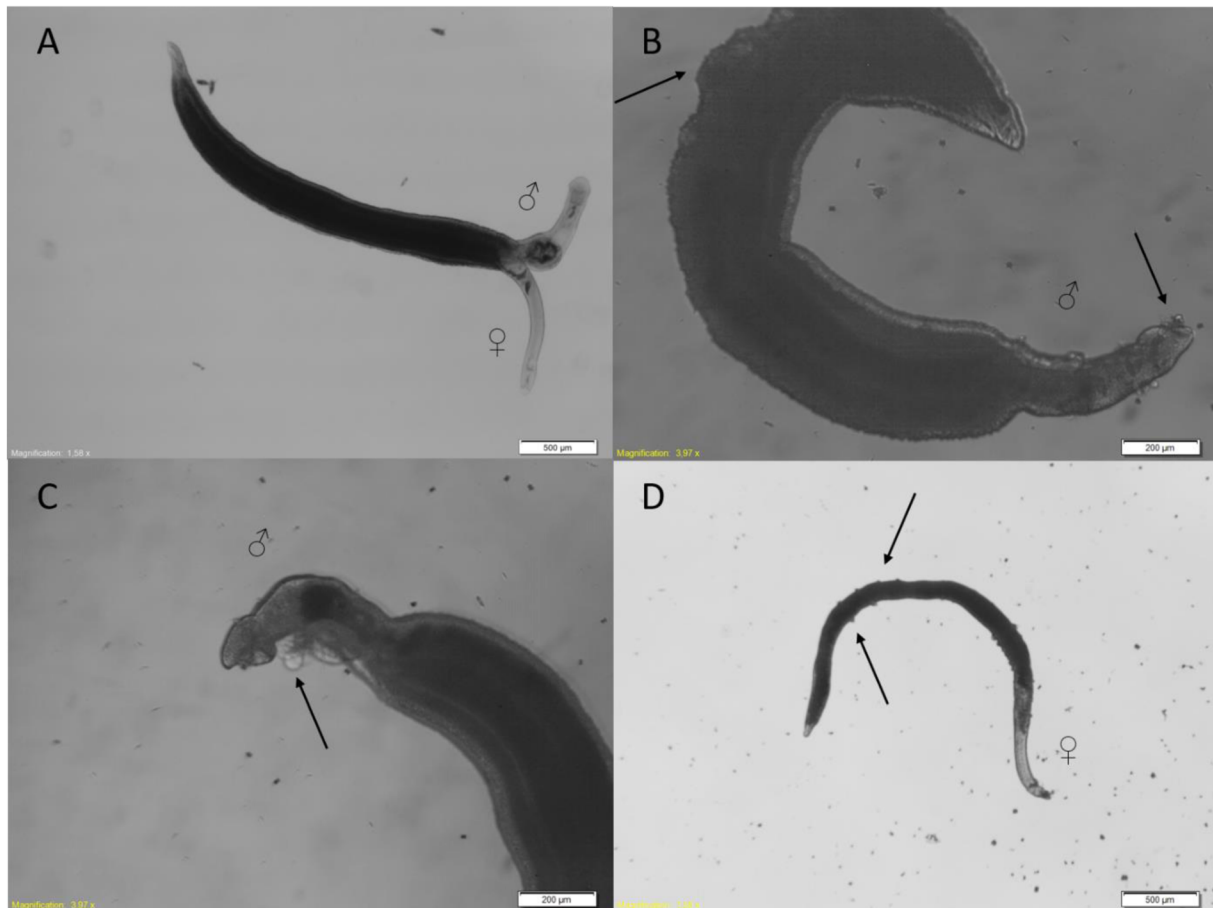


Abbildung 108: Bilder der Schistosomen, die mit dem aktiven Furan-Derivat bei einer Substanzkonzentration von $25\ \mu\text{M}$, behandelt wurde. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert. **A)** DMSO-Kontrolle; **B), C)** und **D)** Behandlung mit dem Morphin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36268**, Pfeile zeigen Tegumentschäden bei Männchen und Weibchen und eine Darmdilatation beim Männchen an.

Alle anderen Derivate zeigten keine signifikante Reduktion der Eiproduktion (**Abbildung 109**) bzw. Vitalität/Motilität der Würmer. Auch entpaarten sich die Würmer nicht in bedeutendem Maße.

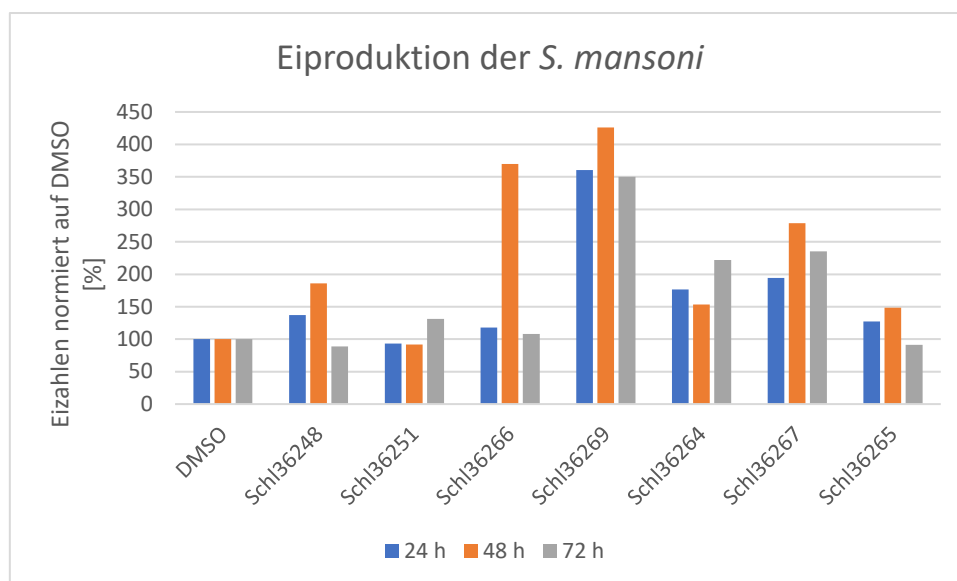
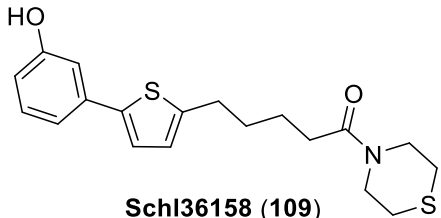
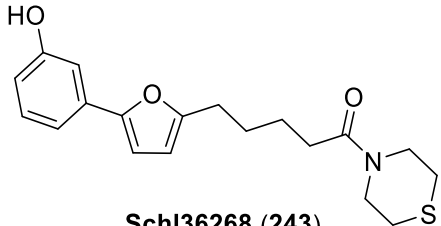


Abbildung 109: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit den Furan-Derivaten bei 25 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Von den durch den Austausch des Thiophenrings erhaltenen 22 Derivaten wurde nur das Furan-Thiomorpholid ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36268** als antischistosomal aktiv bewertet. Der Austausch des Thiophenrings durch einen Oxazol- oder Thiazol-Ring wurde nur in Kombination mit einem inneren Carbonsäureamid durchgeführt. Ein Grund hierfür ist einerseits, dass die Synthese eines Oxazols oder Thiazols in diesem Fall einfacher ist. Andererseits lagen zum Zeitpunkt der Synthese dieser Derivate noch keine Informationen über die antischistomale Aktivität der inneren Carbon-/Sulfonsäureamide vor. Letztendlich stellte sich heraus, dass innere Carbonsäureamide sowohl mit Thiazol/Oxazol als auch mit Thiophen nicht antischistosomal aktiv waren. Daher konnte nicht zweifelsfrei beurteilt werden, ob der Austausch des Thiophens durch Thiazol oder Oxazol generell nicht sinnvoll war oder nur in Kombination mit dem inneren Carbonsäureamid zu einem Verlust der antischistosomalen Aktivität führte. Die Synthese der Thiazol- und Oxazol-Derivate ohne inneres Carbonsäureamid wäre vermutlich kompliziert und zeitaufwendig, weshalb im Rahmen dieser Doktorarbeit von einer solchen Synthese abgesehen wurde. Der Austausch durch einen Furan-Ring mit Keto-Carbonylgruppe führte zu keiner Verbesserung der anthelmintischen Aktivität. Die Furan-Derivate mit einem Methylsulfonylpiperazin- (**Schl36269**) oder einem Morpholincarbonsäureamid (**Schl36267**) ohne Keto-Carbonylgruppe sind im Vergleich zu den analogen Verbindungen mit dem Thiophenring (**Schl36050** und **Schl36107**) schlechter, da sie

einen kompletten Verlust der antischistosomalen Aktivität zeigten. Lediglich das Furan-Thiomorpholid **Schl36158** zeigte bei 25 μM eine zur analogen Thiophen-Verbindung **Schl36158** vergleichbare antischistosomale Aktivität. Ein Austausch des Thiophens mit einem Furan führte in fast allen Fällen zu einem Verlust der antischistosomalen Aktivität.

Tabelle 18: Vergleich des bei 25 μM aktiven Furan-Carbonsäureamids mit der analogen Thiophen-Verbindung.

Struktur	Eizahl Reduktion	Entpaarungs- rate	Weitere Phänotypen
 <p>Schl36158 (109)</p>	99 %	100 %	Tegument- bläschen
 <p>Schl36268 (243)</p>	100 %	100 %	Tegument- bläschen und Darmdilatation

Wenn nicht anders angegeben, wurden die beobachteten Phänotypen bei den Männchen und Weibchen beobachtet.

4.8. Derivatisierung der phenolischen Hydroxylgruppe

4.8.1. Synthese und *in vitro*-Testung der ersten Derivatisierungsreihe

Im Zuge der Masterarbeit^[199] wurde bei der Darstellung des Phenylsulfonylpiperazin-carbonsäureamids mit Keto-Carbonylgruppe **Schl36055** zunächst die Verbindung **Schl36034**, welche zudem an der phenolischen OH-Gruppe eine Sulfonsäureester-Funktionalität aufweist, hergestellt (**Abbildung 110**).

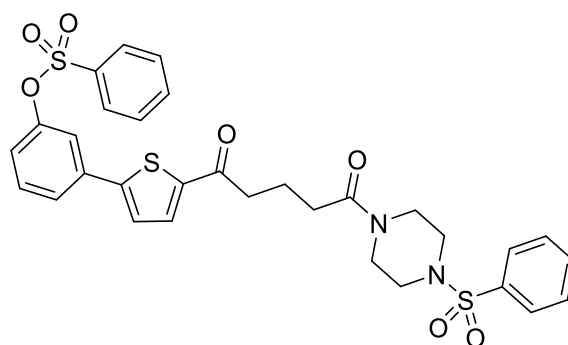
**Schl36034 (73)**

Abbildung 110: In der Masterarbeit^[199] bei der Darstellung des Benzolsulfonsäureamids **Schl36034** erhaltenes Produkt.

Diese Verbindung (**Schl36034**) zeigte, wie oben bereits beschrieben, keine antischistosomale Aktivität bei 25 μ M (Kapitel 4.2, S.36). Da jedoch auch die entsprechende Verbindung mit der freien Hydroxyl-Gruppe **Schl36055** ebenfalls keine antischistosomale Aktivität aufwies, fiel der Entschluss, das *N,N*-Diethylamid mit einer Benzolsulfonsäureester-Gruppe (**Schl36077**) herzustellen (**Abbildung 111**). Zum Zeitpunkt des Synthesestarts dieser Derivatisierungsreihe waren viele der hergestellten Carbonsäureamide noch nicht bezüglich ihrer biologischen Aktivität getestet worden und zudem fiel dieses Amid bei der Arbeit von P. MÄDER^[194] durch eine gute antischistosomale Aktivität auf. Ferner sollte der Phenylsulfonsäureester der Verbindung **Schl36077** durch einen *N,N*-Dimethylaminosulfonylester (**Schl36076**) ausgetauscht werden. Zuletzt galt es, zu bestimmen, inwiefern die antischistosomale Aktivität beeinflusst würde, wenn die Hydroxyl-Gruppe durch eine Carboxylgruppe (**Schl36170**) ausgetauscht wird. Diese Modifikation stellt ein Derivat dar, welches genau wie die üblichen phenolischen Verbindungen über ein acides Proton verfügt, der verbundene Aromat jedoch elektronenarm ist.

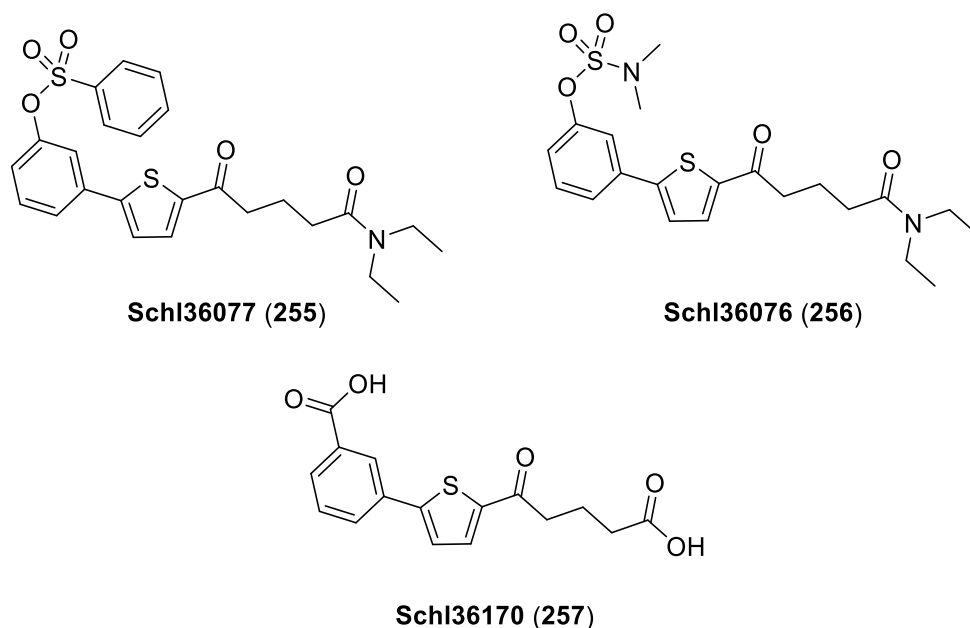
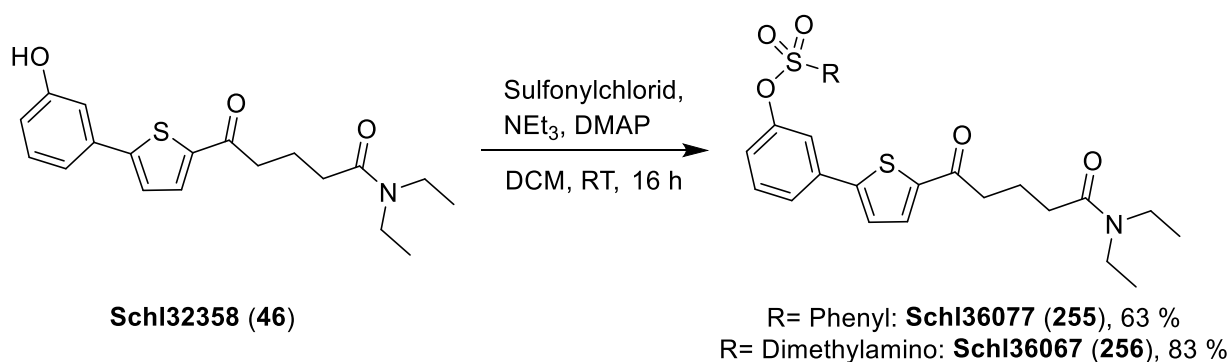


Abbildung 111: Geplante Biarylalkylcarbonsäure-Derivate mit modifizierter Hydroxylgruppe.

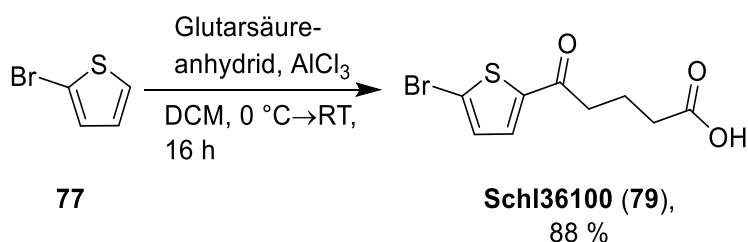
Die Sulfonsäureester **Schl36077** und **Schl36076** wurden ausgehend vom *N,N*-Diethylcarbonsäureamid mit freier Hydroxylgruppe **Schl32358** und dem entsprechenden Sulfonylchlorid hergestellt (**Schema 48**). Die Darstellung des hier verwendeten Eduktes **Schl32358** erfolgte in einer dreistufigen Reaktion, welche bereits im Kapitel 4.3.1 (S.45) beschrieben wurde.



Schema 48: Synthese der Sulfonsäureester **Schl36077** und **Schl36076**.

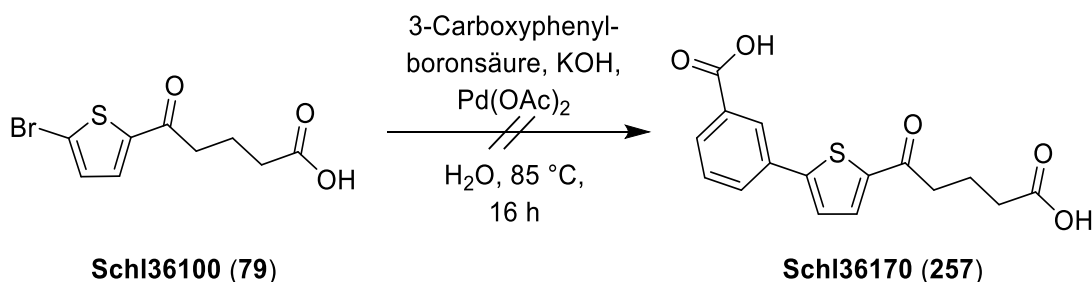
Beide Sulfonsäureester konnten mit einer Ausbeute von 63 % für den Phenylsulfonsäureester **Schl36077** und 83 % für den Dimethylaminosulfonylester **Schl36076** erhalten werden.

Für die Darstellung des Benzoessäure-Derivates **Schl36170** wurde zunächst 2-Bromthiophen in einer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit Glutarsäureanhydrid zum schon bekannten Zwischenprodukt **Schl36100** umgesetzt (**Schema 49**).



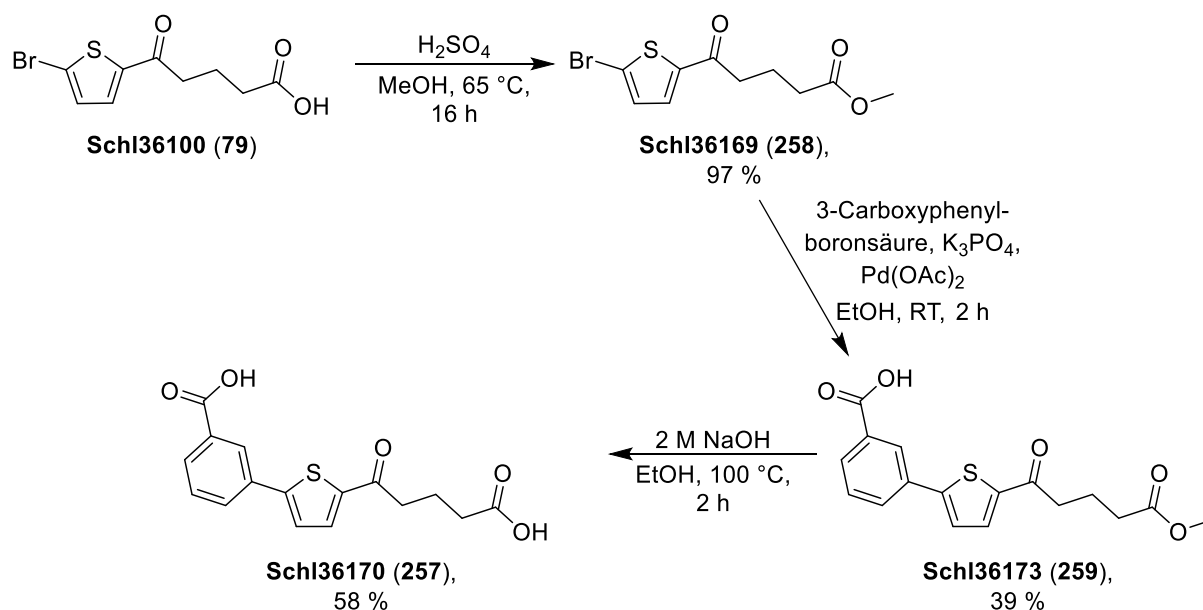
Schema 49: FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von 2-Bromthiophen mit Glutarsäureanhydrid.

Anschließend wurde eine SUZUKI-Reaktion mit der Thiophen-Carbonsäure **Schl36100** und 3-Carboxyphenylboronsäure durchgeführt (**Schema 50**). Durch diese Methode konnte jedoch die gewünschte Dicarbonsäure **Schl36170** nicht erhalten werden.



Schema 50: SUZUKI-Kupplung mit der Thiophen-Carbonsäure **Schl36100** und 3-Carboxyphenylboronsäure.

Da angenommen wurde, dass diese Reaktion aufgrund der freien Carbonsäure-Gruppe scheiterte, wurde die Thiophen-Carbonsäure **Schl36100** zunächst verestert und anschließend einer SUZUKI-Reaktion mit 3-Carboxyphenylboronsäure unterzogen (**Schema 51**). Die Veresterung gelang mit einer sehr guten Ausbeute von 97 %. Nach der anschließenden SUZUKI-Reaktion konnte der Biarylalkylcarbonsäureester **Schl36173** in einer Ausbeute von 39 % rein erhalten werden.



Schema 51: Synthese der Dicarbonsäure **Schl36170** ausgehend von der Thiophen-Carbonsäure **Schl36100**.

Anschließend wurde der Ester verseift. Dies gelang mit einer Ausbeute von 58 %, sodass die gewünschte Endstufe **Schl36170** in einer vierstufigen Reaktion mit einer Gesamtausbeute von 22 % erhalten wurde.

Die drei erhaltenen Endstufen (**Schl36077**, **Schl36067** und **Schl36170**) wurden auf ihre biologische Aktivität bei einer Substanzkonzentration von $25\text{ }\mu\text{M}$ getestet. **Abbildung 112** zeigt die Anzahl an Eiern gepaarter *S. mansoni*, die innerhalb des Beobachtungszeitraums gelegt worden sind. Dabei fiel der Benzolsulfonsäureester **Schl36077** auf, da er eine Reduktion der Eiproduktion um 94 % nach 72 h bewirkte. Die Schistosomen, die mit dieser Verbindung **Schl36077** behandelt wurden, waren nicht mehr an der Petrischale angesaugt. Jedoch wurden keine weiteren Phänotypen wie Entpaarung oder im Lichtmikroskop sichtbare morphologische Veränderungen beobachtet.

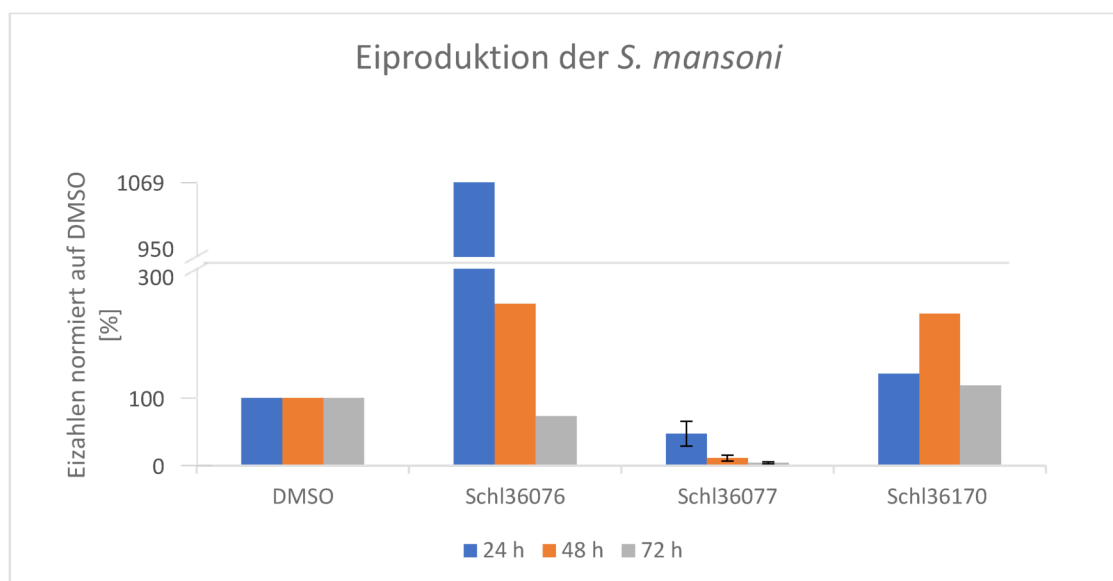


Abbildung 112: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit Biarylalkylcarbonsäure-Derivaten mit modifizierter Hydroxylgruppe bei 25 μM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Das Dimethylsulfamoyl-Derivat **Schl36076** zeigte nach 24 h eine stark erhöhte Eiproduktion, wobei diese innerhalb des Beobachtungszeitraums deutlich sank und am Ende ähnlich zu der der DMSO-Kontrolle war. Dieses Derivat und die Dicarbonsäure **Schl36170** zeigten keine antischistosomale Aktivität bei 25 μM .

4.8.2. Synthese und *in vitro*-Testung der zweiten Derivatisierungsreihe

Der im letzten Kapitel beschriebene Benzolsulfonsäureester mit dem *N,N*-Diethylamid **Schl36077** führte zu einer starken Reduktion der Eiproduktion der Schistosomen. Jedoch wurden keine weiteren Phänotypen beobachtet. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden im nächsten Schritt die besten Amide (Morpholin, Thiomorpholin und Methylsulfonylpiperazin) mit einer entsprechenden Phenylsulfonsäureester-funktionalisierten Carbonsäure verknüpft (**Abbildung 113**).

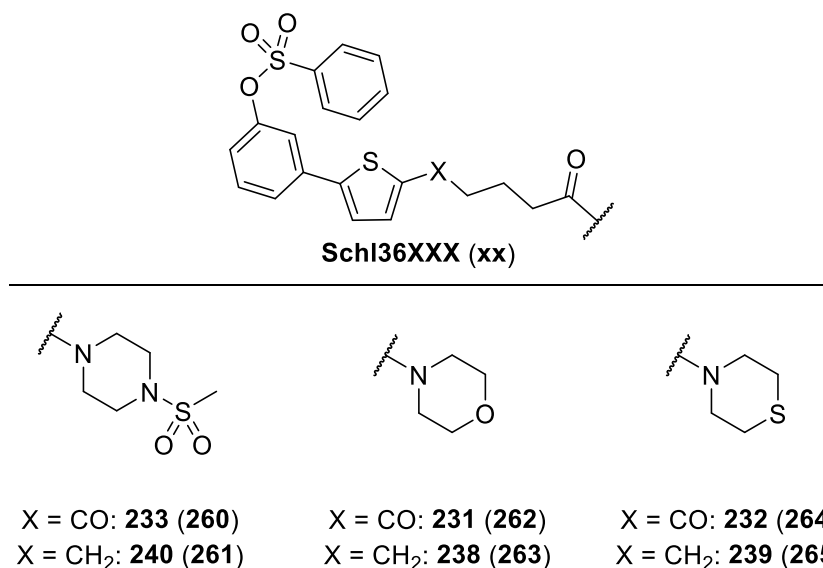
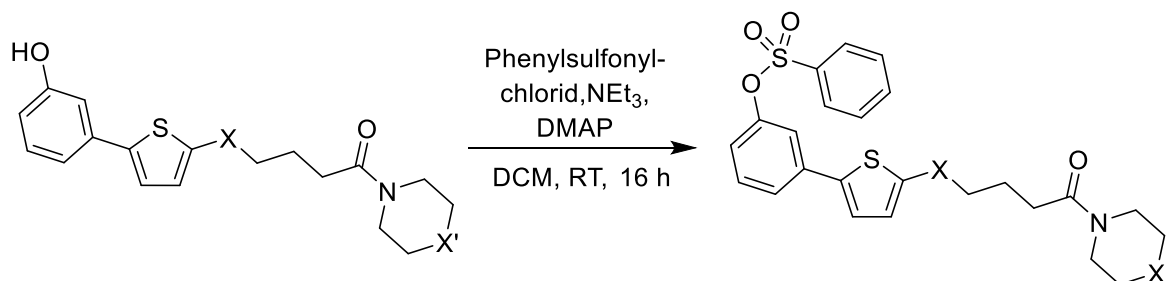


Abbildung 113: Geplante Benzolsulfonsäureester-Derivate.

Die Synthese dieser Benzolsulfonsäureester erfolgte entsprechend der im vorherigen Kapitel beschriebenen Methode (siehe **Schema 48**). Die Darstellung der Carbonsäureamide wurde bereits in Kapitel 4.3.3 (S.59) beschrieben, daher wird hier lediglich der letzte Schritt gezeigt (**Schema 52**).



Schema 52: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung der Sulfonsäureester ausgehend von den entsprechenden Amiden.

Die Synthese verlief bei allen Verbindungen problemlos und alle gewünschten Endstufen konnten in hoher Reinheit erhalten werden. **Abbildung 114** zeigt die hergestellten Benzolsulfonsäureester mit den Ausbeuten des letzten Syntheseschrittes (**Schema 52**).

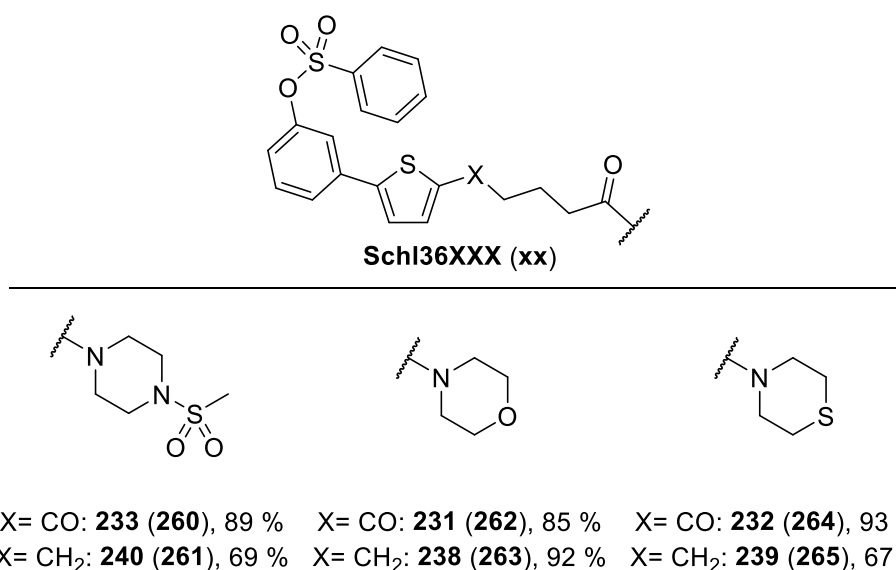


Abbildung 114: Hergestellte Benzolsulfonsäureester-Derivate mit Ausbeuten der Kupplung der Hydroxylgruppe mit dem Phenylsulfonylchlorid.

Die hergestellten Benzolsulfonsäureester wurden anschließend an Schistosomen-Pärchen bei 25 μ M getestet. Lediglich das Methylsulfonylpiperazin ohne Keto-Carbonylgruppe zeigte eine antischistosomale Aktivität bei 25 μ M. Schon nach 48 h wurde eine komplette Entpaarung der Würmer und Inhibition der Eiproduktion beobachtet (**Abbildung 115**). Des Weiteren wurden Tegumentschäden und Darmdilatationen sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Schistosomen notiert (**Abbildung 116**). Die Vitalität und Motilität der Würmer beschränkte sich auf geringe Bewegungen im Kopf und Schwanzbereich.

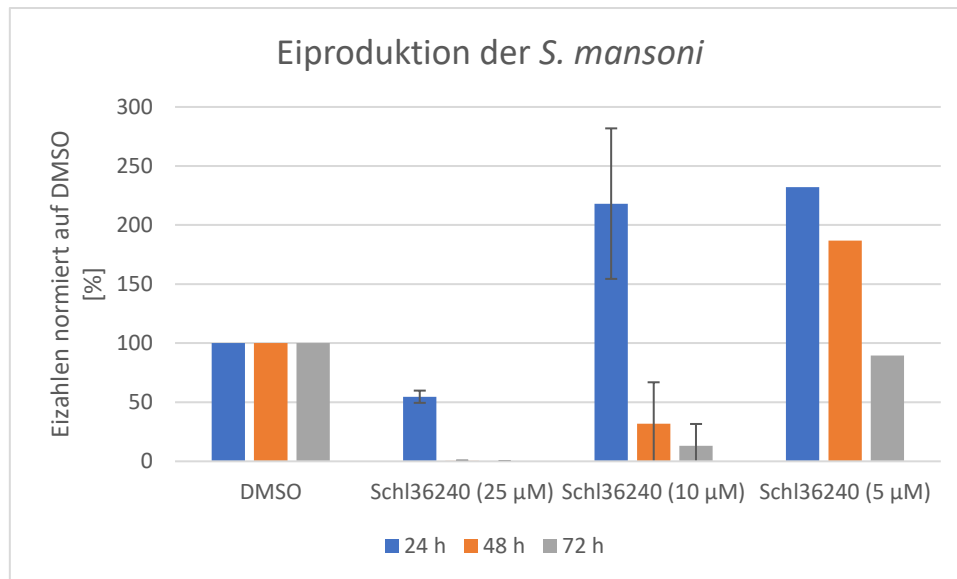


Abbildung 115: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit dem Methylsulfonylpiperazin ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36240** bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Durch eine Verringerung der Substanzkonzentration auf 10 µM konnten weiterhin interessante Erkenntnisse gewonnen werden. Bei dieser Substanzkonzentration wurde zunächst angenommen, dass keine antischistosomale Wirkung vorliegt, da die Eiproduktion in den ersten 24 h im Vergleich zur DMSO-Kontrolle verdoppelt wurde (**Abbildung 115**). Jedoch sank der Wert der Eiproduktion nach 48 h um 68 % und schließlich nach 72 h Behandlung um 87 % (**Abbildung 115**). Zudem wurden eine Entpaarungsrate von 80 % und eine verminderte Vitalität und Motilität der Würmer beobachtet. Ein weiterer Phänotyp war eine starke Darmdilatation, die sowohl bei den Männchen als auch bei den Weibchen auftrat (**Abbildung 116**). Dadurch wurden die gleichen Phänotypen wie bei 25 µM beobachtet, jedoch mit einer geringeren Intensität. Zudem blieben die Tegumentschäden bei den Schistosomen aus. Dennoch waren die beobachteten Phänotypen ausgeprägt genug, um von einer bei 10 µM aktiven Substanz zu sprechen.

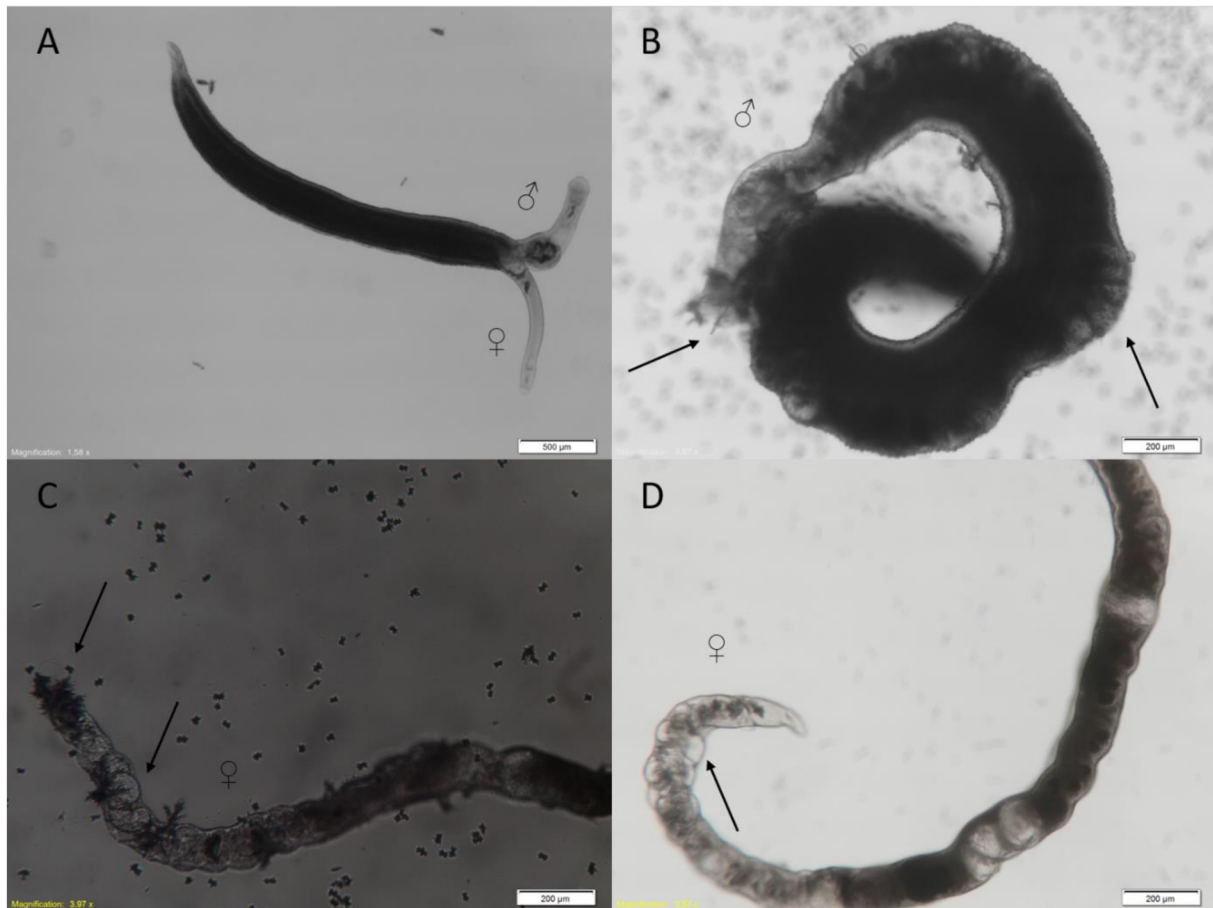


Abbildung 116: Schistosomen, die mit dem Methylsulfonylpiperazin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36240** behandelt wurden. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert. **A)** DMSO-Kontrolle; **B)** und **C)** Behandlung der Würmer mit der Substanz bei 25 µM, Pfeile zeigen eine Dilatation des Darmes und Tegumentschäden der Weibchen und Männchen; **D)** Behandlung der Würmer mit der Substanz bei 10 µM, Pfeil zeigt eine Dilatation des Darmes des Weibchens.

Bei einer erneuten Verringerung der Substanzkonzentration auf 5 µM wurde keine antischistosomale Aktivität beobachtet. Die Eiproduktion sank zwar innerhalb des Beobachtungszeitraumes ab (**Abbildung 115**), jedoch konnte nach 72 h lediglich eine insignifikante Reduktion der Eiproduktion von 10 % beobachtet werden.

Die restlichen fünf der sechs Derivate zeigten keine wesentliche antischistosomale Aktivität. Das Morpholin-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36239** bewirkte eine Reduktion der Eiproduktion um 87 % auf die Schistosomen (**Abbildung 117**). Es wurden jedoch keine signifikante Entpaarung oder andere Phänotypen beobachtet.

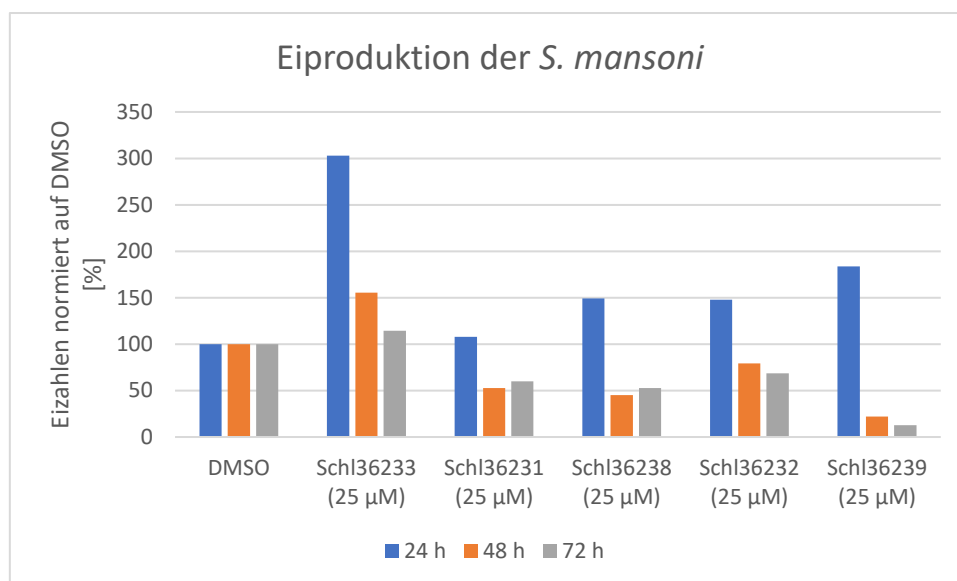


Abbildung 117: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit Benzolsulfonsäureester-Derivaten bei 25 µM Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

4.8.3. Synthese und in vitro-Testung der dritten Derivatisierungsreihe

Das Methylsulfonylpiperazin ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36240** zeigte bei 25 µM und 10 µM antischistosomale Aktivität, weshalb weitere Untersuchungen an dieser Struktur sinnvoll waren. Da Sulfonsäureester hydrolytisch labil sind, galt es zu klären, ob die antischistosomal aktive Form der Sulfonsäureester oder das nach der Hydrolyse freigesetzte Phenol-Derivat **Schl36050** ist. Hierzu wurden verschiedene Derivate dargestellt (**Abbildung 118**).

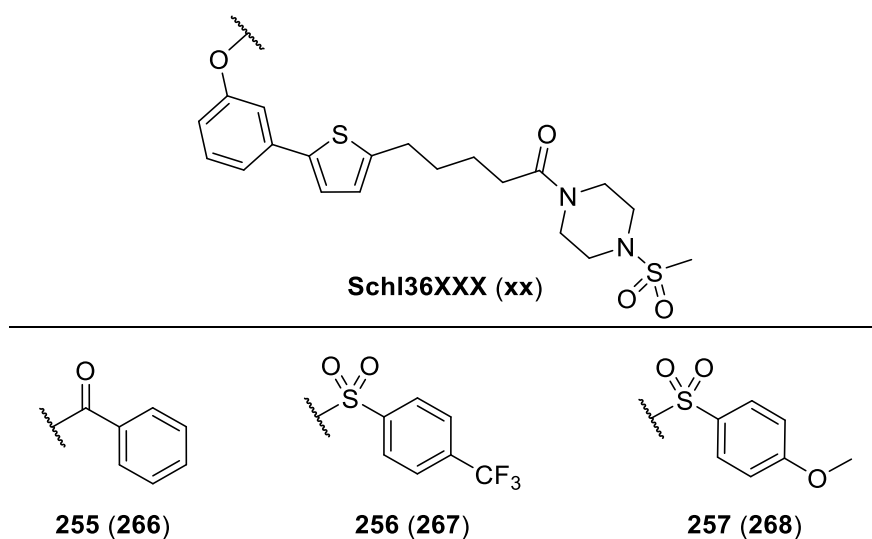
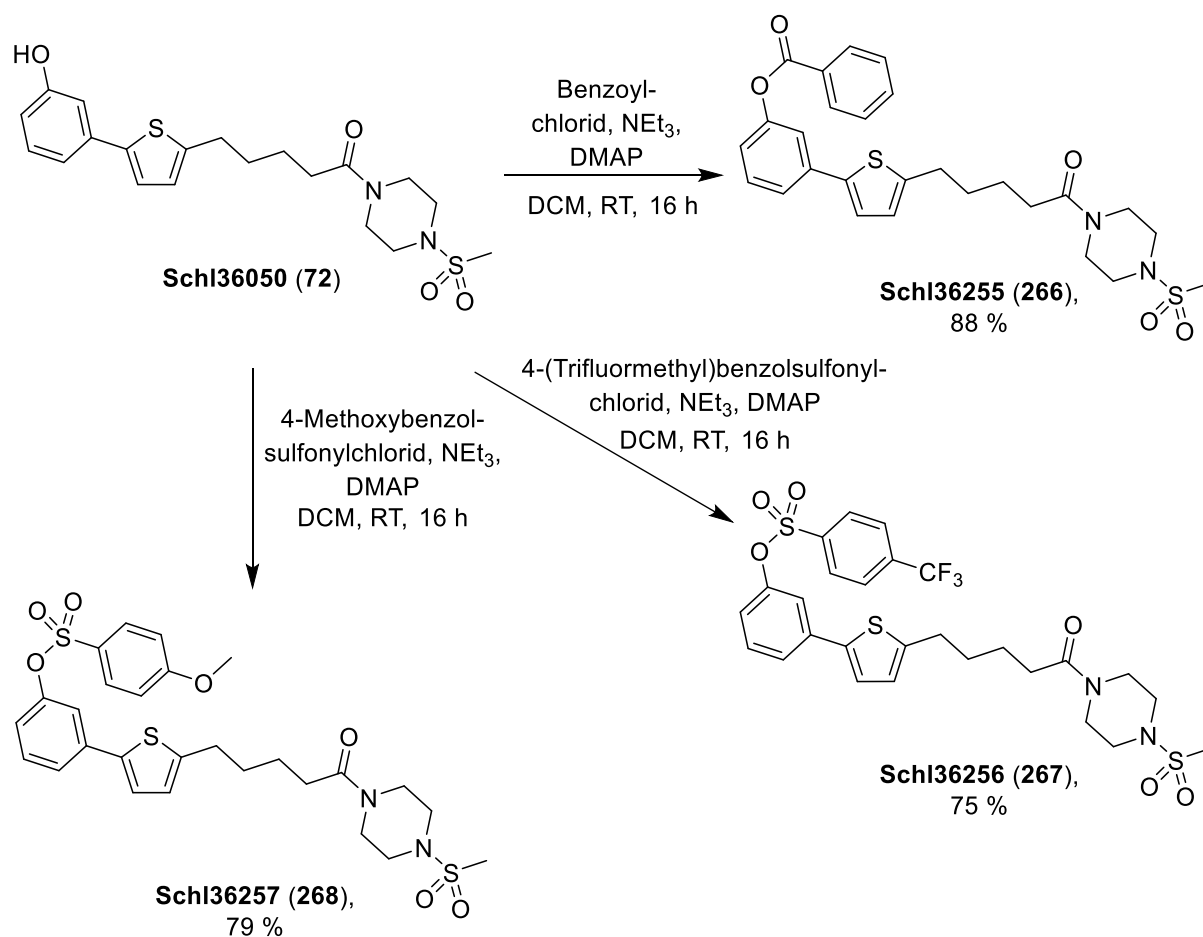


Abbildung 118: Geplante Carbonsäureamide mit modifizierter Hydroxylgruppe der dritten Derivatisierungsreihe.

Einerseits wurde die Sulfongruppe des unsubstituierten Benzolsulfonsäure-Derivats **Schl36240** durch eine Carbonylgruppe ersetzt (**Schl36255**), andererseits wurden ein elektronenziehender (**Schl36256**) und -schiebender (**Schl36257**) Substituent an der Benzolsulfonylgruppe eingeführt. Sollte es sich bei den gezeigten Derivaten um Prodrugs handeln, die unter den Assay-Bedingungen hydrolysiert werden, ist davon auszugehen, dass sich in jedem Fall die gleichen Phänotypen wie bei der freien phenolischen Verbindung **Schl36050** ausbilden, allerdings zeitversetzt und möglicherweise mit höherer Intensität. Wenn hingegen stark abweichende antischistosomale Wirkungen beobachtet würden, könnte man davon ausgehen, dass der entsprechende Ester die Wirkform ist.

Die Synthese dieser drei Derivate erfolgte nach der gleichen, zuvor angewandten Methode (**Schema 53**). Das zuvor dargestellte Methylsulfonylpiperazin ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36050** (Synthese beschrieben in Kapitel 4.3.3, S.59) wurde mit dem entsprechenden Benzoyl- oder Sulfonylchlorid versetzt. Alle drei gewünschten Derivate konnten erfolgreich mit Ausbeuten zwischen 75 % und 88 % dargestellt werden.



Schema 53: Darstellung der Methylsulfonylpiperazinamide mit veresterter Hydroxyl-Gruppe.

Bei der *in vitro*-Testung führte der Austausch des Sulfonsäureesters des besten Derivates der letzten Derivatisierungsserie (**SchI36240**) durch einen Carbonsäureester (**SchI36255**) zu einem Verlust antischistosomaler Aktivität. Das Derivat **SchI36255** bewirkte lediglich eine Reduktion der Eiproduktion um 21 % (**Abbildung 119**) und eine Entpaarungsrate von 10 %.

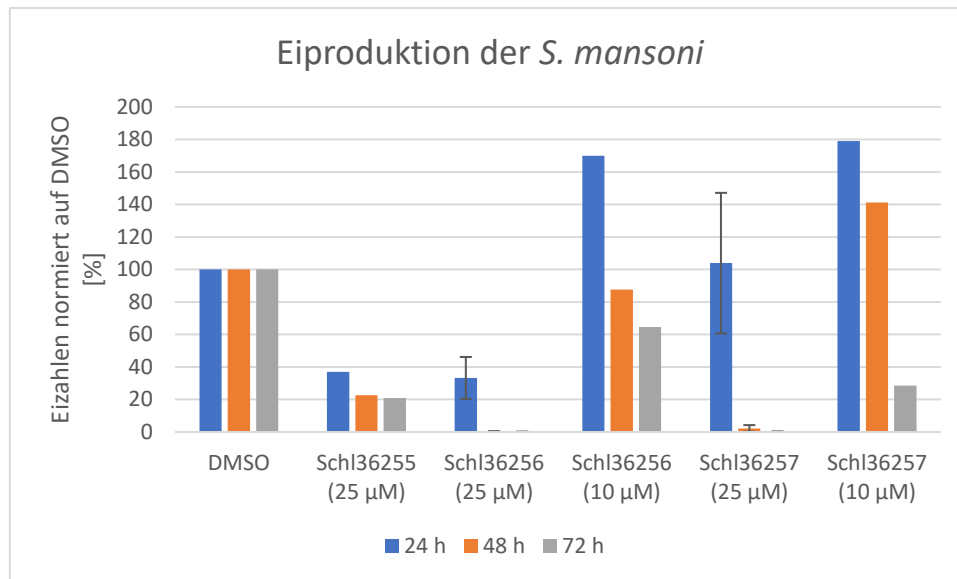


Abbildung 119: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit der dritten Derivatisierungsreihe bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Hingegen führte die Behandlung der Schistosomen mit dem Trifluormethyl-Derivat **Schl36256** nach 48 h zu einer kompletten Inhibition der Eiproduktion (**Abbildung 119**) und einer nahezu vollständigen Entpaarung (90 %), die nach 72 h auf 100 % stieg. Vitalität und Motilität der Schistosomen beschränkte sich auf minimalste Bewegungen im Kopf- und Schwanzbereich. Zusätzlich wurden Tegumentschäden sowohl bei den Weibchen als auch bei den Männchen beobachtet (**Abbildung 120**). Bei einer Verringerung der Substanzkonzentration auf 10 µM wurden weder eine signifikante Reduktion der Eiproduktion (**Abbildung 119**) noch weitere Phänotypen festgestellt.

Das Methoxy-Derivat **Schl36257** führte, ähnlich wie das Trifluormethyl-Derivat **Schl36256**, zu einer nahezu vollständigen Inhibition der Eiproduktion (98 %) und Entpaarungsrate (90 %), 24 h später war die Eiproduktion komplett eingestellt und alle Würmer hatten sich entpaart. Auch hier wurden bei den Männchen minimalste Bewegungen im Kopf- und Schwanzbereich notiert. Die Weibchen bewegten sich etwas mehr als die Männchen, jedoch zeigten auch diese eine verminderte Motilität im Vergleich zur DMSO-Kontrolle. Zusätzlich wurden Tegumentblasen bei den Männchen und Weibchen sowie eine Dilatation des Darmes bei den Weibchen beobachtet (**Abbildung 120**). Eine Verringerung der Substanzkonzentration auf 10 µM führte auch hier zu einem Verlust der antischistosomalen Wirkung.



Abbildung 120: Bilder der Schistosomen, die mit den aktiven Substanzen der dritten Derivatisierungsserie behandelt wurden. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert. **A)** DMSO-Kontrolle; **B)** Behandlung der Würmer mit dem Trifluormethyl-Derivat **Schl36256** bei 25 µM nach 72 h, Pfeile zeigen die Tegumentschäden an; **C** und **D)** Behandlung der Würmer mit dem Methoxy-Derivat **Schl36257** bei 25 µM nach 72 h; Pfeile zeigen die Dilatation des Darms des Weibchens und Tegumentschäden des Männchens an.

Von der Methylsulfonylpiperazin Verbindung ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36050** wurden vier verschiedene Ester der phenolischen OH-Gruppe dargestellt. Da der Benzoessäureester **Schl36255** bei 25 µM keine antischistosomale Aktivität zeigt, ist davon auszugehen, dass dieser nicht als Prodrug fungiert. Darüber hinaus zeigen die drei Benzolsulfonsäureester **Schl36240**, **Schl36256** und **Schl36257** Unterschiede in ihrer antischistosomalen Aktivität. Der unsubstituierte Benzolsulfonsäureester **Schl36240** zeigte als einziger eine antischistosomale Wirkung bei 10 µM. Diese Beobachtungen wiesen darauf hin, dass es sich auch bei den Benzolsulfonsäureestern nicht um Prodrugs handelt, sondern der Ester die Wirkform war. Daher bietet es sich in künftigen Untersuchungen an, weitere Derivate mit unterschiedlichen Substitutionsmustern am Sulfonsäureester zu synthetisieren.

4.9. Derivatisierung der Ebselenstruktur

4.9.1. Synthese der Ebselen-Derivate

Da Ebselen gegen verschiedene parasitäre Krankheiten eine gute Aktivität zeigte^[160], wurde es ebenfalls an *S. mansoni* getestet. Es zeigte sich, dass Ebselen eine antischistosomale Aktivität bei 50 μM besitzt. Vitalität und Motilität adulter Schistosomen waren bei dieser Substanzkonzentration stark eingeschränkt. Zudem wurde nach nur 48 h die Eiproduktion vollständig inhibiert. Phänotypen wie Tegumentblasen und Warzen-ähnliche Ausstülpungen wurden ebenfalls beobachtet. Bei einer Erniedrigung der Substanzkonzentration auf 25 μM wurde keine antischistosomale Aktivität gefunden.

Aufgrund dieses Ergebnisses war eine Derivatisierung des Ebselens und eine anschließende biologische Testung der Derivate interessant. Falls es möglich wäre, die antischistosomale Aktivität zu erhöhen, könnte daraus eine neue antischistosomale Substanzklasse entstehen. Dieses Thema wurde als Nebenprojekt der Promotion als Pilotstudie bearbeitet. Der Schwerpunkt lag bei der Erarbeitung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Biarylalkylcarbonsäuren. Fokus dieses Nebenprojektes war, die Selen-Chemie zu etablieren, um durch erste Modifikationen des Ebselens erste Aussagen darüber treffen zu können, ob diese Substanzklasse eine ausreichende antischistosomale Aktivität besitzt. Eine Derivatisierung des Ebselens kann, wie bereits in der Aufgabenstellung (Kapitel 3, S.29) beschrieben, an drei verschiedenen Stellen erfolgen (**Abbildung 121**).

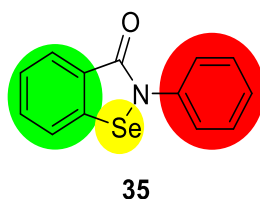


Abbildung 121: Mögliche Derivatisierungspunkte des Ebselens.

Zunächst war es denkbar, den Phenylring (grün, **Abbildung 121**) zu derivatisieren. Für die verschiedenen Derivatisierungen wurden bereits etablierte Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Biarylalkylcarbonsäuren herangezogen. Viele der aktiven Biarylalkylcarbonsäure-Derivate besitzen eine Piperazin-Gruppe. Daher wurde überlegt, eine solche Gruppe am Phenylring einzuführen. Die daraus resultierende

Derivatisierung ähnelt der des Ciprofloxacins (**270**, **Abbildung 122**), einem bekannten Antibiotikum. Daher wurde entschieden, ein zum Ciprofloxacin analoges Substitutionsmuster am grün markierten Phenylring aufzubauen (**269**, **Abbildung 122**). Eine weitere Derivatisierungsmöglichkeit wurde im Austausch der Anilin-Gruppe gesehen (rot, **Abbildung 121**). Auch hier sollte möglichst eine Piperazin-, Morpholin oder Thiomorpholin-Gruppe eingefügt werden. Dies war auf zwei möglichen Wegen denkbar: das direkte Einfügen dieser Gruppen über eine Hydrazid-Verknüpfung (**Abbildung 122**, **Schl36226**, **Schl36185** und **Schl36188**) oder über eine Alkylkette (**Abbildung 122**, **Schl36227-229**). Als Alkylkette wurde β -Alanin gewählt, da es einen Abstand der Piperazin-Struktur zum Ebselen-Grundkörper von drei Gliedern gewährte. Als Hydrazine wurden für die ersten Struktur-Wirkungs-Beziehungen lediglich käuflich zu erwerbende Derivate ausgewählt: *N*-Methyl-*N'*-aminopiperazin und *N*-Aminomorpholin. Um eine Aussage über die Wichtigkeit der Morpholin- bzw. der Piperazin-Struktur treffen zu können, wurde auch ein einfaches Hydrazin ausgewählt, das dieses Strukturelement nicht aufweist: *N,N*-Dimethylhydrazin. Die Carboxylgruppe des β -Alanins sollte mit den besten drei Aminen (Morpholin, Thiomorpholin und Methylsulfonylpiperazin) aus der Biarylalkylcarbonsäure-Serie verknüpft werden. Zuletzt sollte, falls aktive Verbindungen identifiziert wurden, der Einfluss des Selens in dieser Grundstruktur untersucht werden (gelb, **Abbildung 121**). Hierzu wurde ein Austausch des Selens gegen ein Schwefel-Atom vorgesehen.

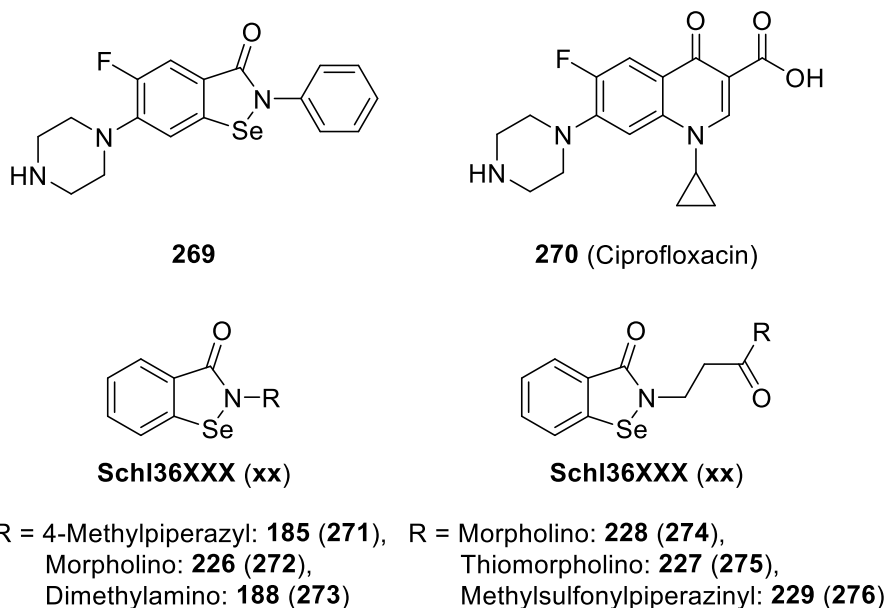
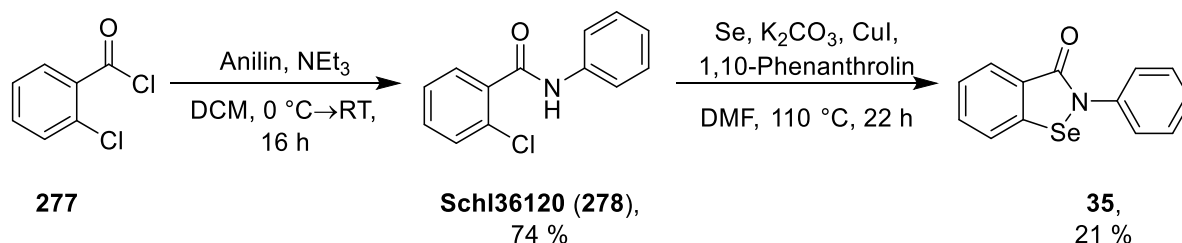


Abbildung 122: Geplante Derivatisierungen des Ebselens.

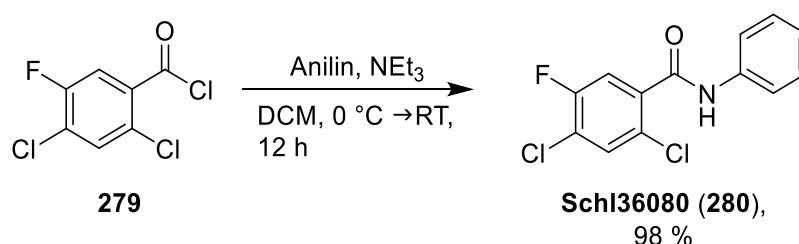
Zur Etablierung der Methode wurde Ebselen dargestellt. Die Synthese erfolgte ausgehend von 2-Chlorbenzoylchlorid in zwei Stufen. Zunächst wurde Anilin an das Carbonsäurechlorid gekuppelt und anschließend das Selen nach einer Methode von KUMAR *et al.*^[218] über eine Kupfer-katalysierte Kupplung eingeführt (**Schema 54**).



Schema 54: Zweistufige Synthese von Ebselen ausgehend von 2-Chlorbenzoylchlorid.

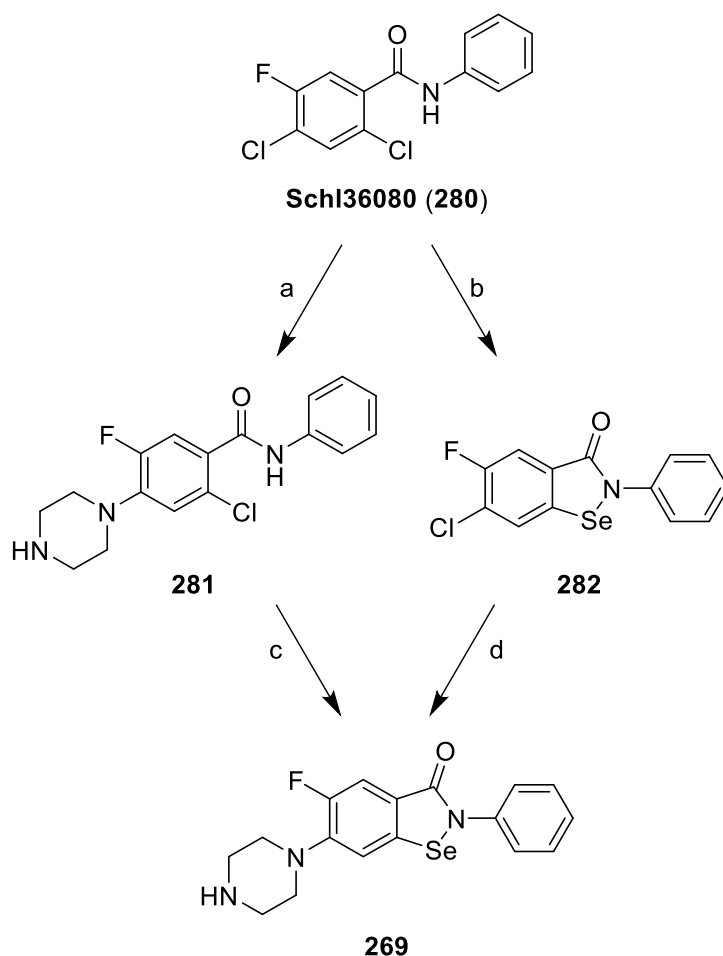
Während der erste Reaktionsschritt, die Kupplung des Anilins an das Carbonsäurechlorid, mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 74 % verlief, wurde bei der Einführung des Selens das Ebselen mit einer Ausbeute von lediglich 21 % erhalten. Über alle Stufen gerechnet wurde somit Ebselen mit einer Ausbeute von 16 % erhalten.

Da die Synthese des Ebselens erfolgreich war, wurde mit der ersten geplanten Derivatisierung, der Einführung der Piperazin-Gruppe am Phenylring, begonnen. Im Zuge dessen wurde 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylchlorid (**279**) käuflich erworben und zunächst mit Anilin umgesetzt. Dies gelang mit einer Ausbeute von 98 %.



Schema 55: Synthese des 2,4-Dichlor-5-fluor-N-phenylbenzamid Schl36080.

Die anschließende Ringschließung durch die Einführung des Selens war problematisch. Es wurden zwei verschiedene Routen getestet (**Schema 56**), die Einführung des Piperazins und die anschließende Ringschließung durch das Selen (Route a, **Schema 56**) oder zunächst die Ringschließung und anschließend das Einführen der Piperazinstruktur (Route b, **Schema 56**). Es wurden mehrere Reaktionsbedingungen ausprobiert (**Tabelle 19**).



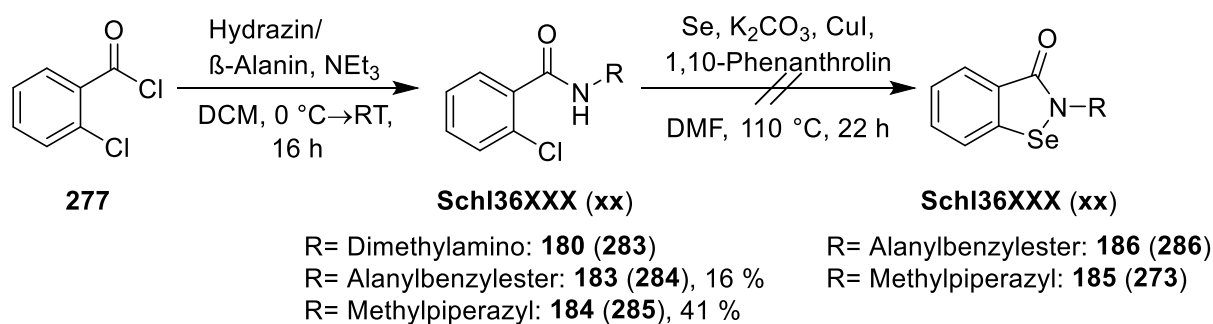
Schema 56: Verschiedene Routen zur Darstellung des Ebselenderivates.

Wie in **Tabelle 19** zu sehen ist, führte keine der beiden Routen zum gewünschten Produkt. Dabei wurden die unterschiedlichen Reaktionen mehrfach durchgeführt, um Fehler bei der Durchführung auszuschließen. Die Bildung des gewünschten Zwischenprodukts konnte bei beiden Routen massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden. Dadurch war es weder möglich, das Piperazin einzuführen, noch die Ringschließung durchzuführen. Da bei der Ringschließung langwierige Optimierungen notwendig gewesen wären, wurde zunächst der Fokus auf die Derivatisierung der Anilin-Gruppe gesetzt.

Tabelle 19: Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Ebselenderivates.

Eintrag	Route	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	a	Boc-Piperazin, DMF, 140 °C, 2 d	-
2	a	Piperazin, CuBr, K ₂ CO ₃ , RT→80 °C, 16 h	-
3	b	CuI, 1,10-Phenanthrolin, Se, K ₂ CO ₃ , DMF, RT→110 °C, 16 h	-

Die in **Schema 57** dargestellte Reaktionsfolge sollte für die Darstellung der Ebselen-Derivate angewendet werden. Durch die Kupplung des Säurechlorids mit dem entsprechenden Hydrazin oder dem β -Alanin und anschließender Einführung des Selens sollten die gewünschten Endstufen erhalten werden (**Schema 57**).

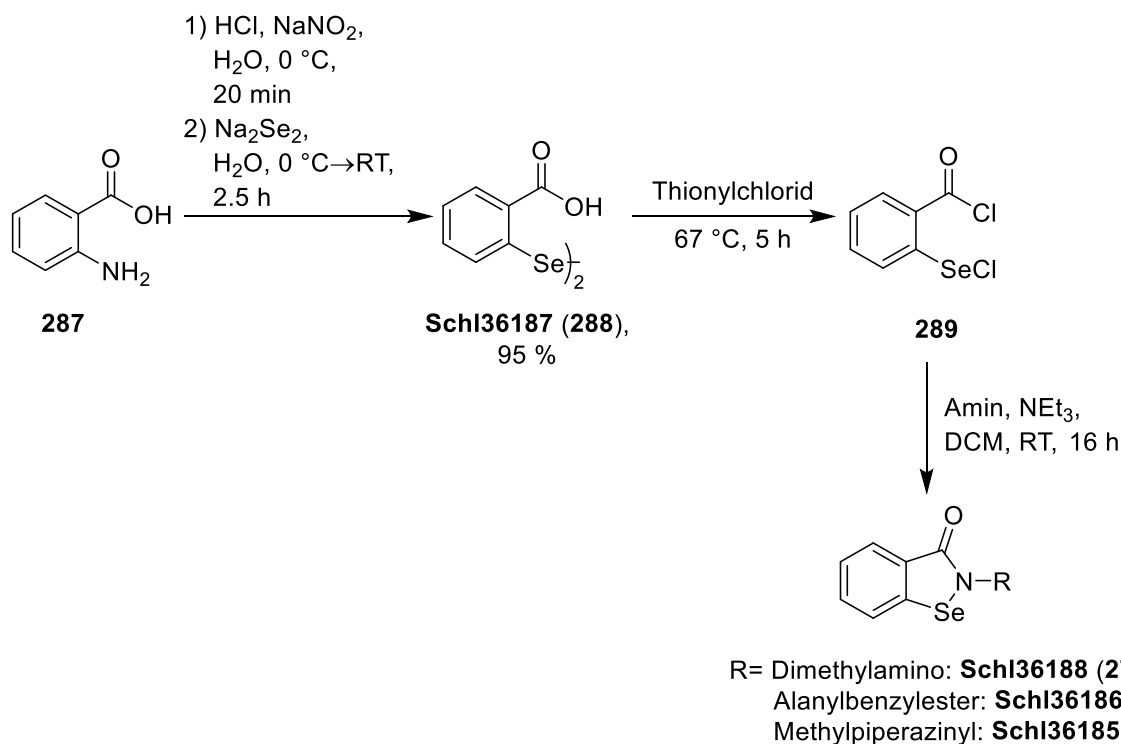


Schema 57: Geplante Darstellung der Ebselen-Derivate.

Die Kupplung des *N,N*-Dimethylhydrazins mit dem Säurechlorid erwies sich als problematisch, da auch nach längerem Rühren des Reaktionsgemisches und wiederholtem Ansetzen der Reaktion mit mehr Äquivalenten des Hydrazins kein Umsatz über eine DC erkannt werden konnte. Da zunächst die Methode mit verschiedenen Substraten etabliert werden sollte, wurde in zwei parallelen Ansätzen das Säurechlorid mit β -Alaninbenzylester und Methylpiperazin gekuppelt. Die Kupplung gelang nur mit Ausbeuten von 16 % und 41 %. Die Einführung des Selens gelang jedoch bei keiner der beiden hergestellten Substanzen (**Schl36183** und **Schl36184**), weshalb eine neue Herangehensweise erarbeitet werden musste.

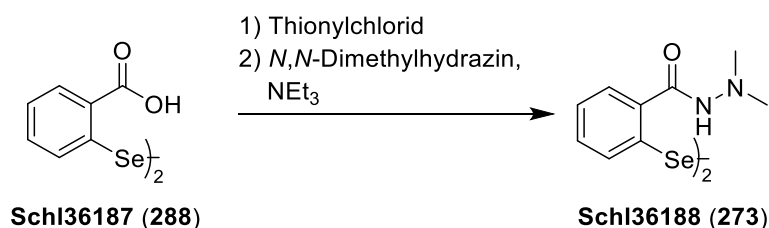
In der Literatur^[219–221] wird häufig ausgehend von Anthranilsäure zunächst das Diselenid hergestellt. Dies wird durch eine *in situ* Darstellung von Natriumdiselenid aus Selen-Pulver und NaOH in H₂O und einer Diazotierung der Anthranilsäure realisiert. Das entstandene Diselenid **Schl36187** wird anschließend in Thionylchlorid erhitzt,

wodurch das Säurechlorid und gleichzeitig ein Selenylchlorid entstehen. Beide können mit einem Amin umgesetzt werden, was zum Ringschluss führt (**Schema 58**).



Schema 58: Zweite angedachte Methode zur Herstellung der Ebselenderivate.

Die Darstellung des Diselenids **Schl36187** erfolgte nach der Methode von SHAABAN^[221] mit einer Ausbeute von 95 % (**Schema 58**). Die Reaktion des Diselenids mit dem *N,N*-Dimethylhydrazin musste mehrmals wiederholt werden, bis eine gute Methode erarbeitet wurde und ausreichende Mengen des gewünschten Produkts erhalten wurden. Des Weiteren fiel schon bei den ersten Ansätzen auf, dass nicht das gewünschte Monomer entstand, sondern das Dimer. Dies konnte durch das deutliche NH-Signal im ¹H-NMR-Spektrum erkannt werden. Nichtsdestotrotz stellt das Dimer eine interessante Verbindung zur Testung der antischistosomalen Aktivität dar. Dennoch musste die Reaktion des Diselenids mit dem *N,N*-Dimethylhydrazin optimiert werden (**Tabelle 20**).

Tabelle 20: Optimierungsbedingungen zur Darstellung von **Schl36188**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen 1)	Reaktionsbedingungen 2)	Ausbeute
	und Aufarbeitung	und Aufarbeitung	
1	67 °C, 5 h Lösungsmittel eingeengt	DCM, 0 °C→RT, 16 h Säulenchromatographie	-
2	DMF, 85 °C, 4 h Waschen mit Cyclohexan	DCM, 0 °C→RT, 16 h Säulenchromatographie	-
3	DMF, 80 °C, 3 h Lösungsmittel eingeengt	Et ₂ O, 0 °C→RT, 16 h	Geringe Mengen
4	DMF, 80 °C, 3 h Erhitzen mit Cyclohexan	Et ₂ O, 0 °C→RT, 16 h	-
5	DMF, 80 °C, 3 h Lösungsmittel eingeengt	MeCN, RT, 16 h	23 %

Zunächst wurde das Diselenid **Schl36187** in Thionylchlorid für 5 h auf 67 °C erwärmt und anschließend das Lösungsmittel entfernt (**Tabelle 20**, Eintrag 1). Das Hydrazin wurde in DCM unter Eiskühlung hinzugegeben. Nach einer anschließenden säulenchromatographischen Reinigung wurden jedoch nur geringe Mengen des gewünschten Produkts erhalten. Mit diesen Mengen konnte lediglich ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen werden, in dem deutlich die Bildung des gewünschten Dimers **Schl36188** zu erkennen war, dieses jedoch nicht rein vorlag. Daher wurde die Reaktion erneut angesetzt, allerdings wurden beim ersten Reaktionsschritt nun katalytische Mengen DMF hinzugegeben und die Reaktionstemperatur auf 85 °C erhöht (**Tabelle 20**, Eintrag 2). Das entstandene Rohprodukt wurde mit Cyclohexan gewaschen und sofort weiterverwendet. Durch diese Methode konnte jedoch ebenfalls keine ausreichende Menge des gewünschten Produkts **Schl36188** erhalten werden. Massenspektrometrisch wurde die Bildung des Produkts jedoch bestätigt.

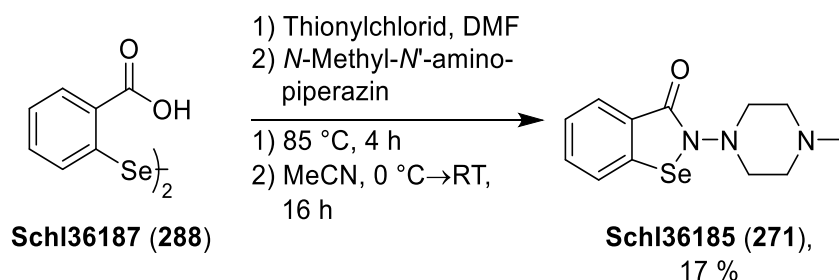
Beim nächsten Ansatz wurde DMF als Zusatz beibehalten, das anschließende Waschen mit Cyclohexan jedoch ausgelassen (**Tabelle 20**, Eintrag 3). Es wurde

befürchtet, dass durch das Waschen im vorherigen Ansatz ein großer Teil des Säurechlorids verloren wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden gelb-braune Nadeln erhalten. Beim zweiten Reaktionsschritt wurde DCM durch Et₂O ausgetauscht. Die Ausbeute dieses Ansatzes war ein wenig höher als die der letzten Ansätze, jedoch wurde das Produkt nicht rein genug erhalten. Eine weitere Reinigung des Produkts war aufgrund der geringen Mengen nicht lohnenswert.

Es wurde befürchtet, dass das eingesetzte Säurechlorid nicht rein genug vorlag, sodass die erhaltenen gelb-braunen Nadeln aus Cyclohexan umkristallisiert werden sollten (**Tabelle 20**, Eintrag 4). Jedoch war der Feststoff auch in großen Mengen warmen Cyclohexans nicht komplett löslich. Daher wurde die Lösung heiß abfiltriert, der Feststoff mit Cyclohexan gewaschen und sofort weiterverwendet. Das weitere Vorgehen entsprach dem des vorherigen Ansatzes. Es wurde kein Produkt isoliert.

Anschließend wurde der erste Reaktionsschritt so durchgeführt wie beim dritten Ansatz (DMF als Lösungsmittel; 3 h erhitzen), jedoch das Lösungsmittel im zweiten Schritt durch MeCN ausgetauscht und die Temperatur stets bei Raumtemperatur gehalten (**Tabelle 20**, Eintrag 5). Durch diese Methode konnte das Produkt **Schl36188** mit einer Ausbeute von 23 % rein erhalten werden.

Die Umsetzung des Diselenids **Schl36187** mit *N*-Methyl-*N'*-aminopiperazin erfolgte durch das Erhitzen des Diselenids mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen DMF (**Schema 59**). Anschließend wurde das entsprechende Amin hinzugegeben. Als Lösungsmittel fand MeCN Verwendung.

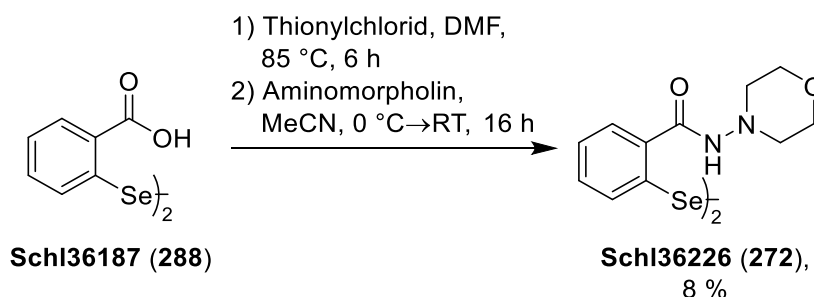


Schema 59: Darstellung des *N*-Methyl-*N'*-aminopiperazin-Derivates **Schl36185**.

Das Rohprodukt wurde zunächst säulenchromatographisch mit einem Laufmittel bestehend aus DCM:MeOH (20:1 → 10:1) gereinigt. Das Produkt eluierte über einen langen Zeitraum in verdünnten Fraktionen. Bei einem erneuten Ansatz wurde zunächst versucht, das Rohprodukt durch Umkristallisation zu reinigen, jedoch wurde kein

geeignetes Lösungsmittel gefunden. Daher wurde das Rohprodukt erneut säulenchromatographisch gereinigt, wobei dem Laufmittel 0.1 % NEt₃ hinzugefügt wurden, um das Elutionsverhalten des Produkts zu verbessern. Das gewünschte Ebselen-Derivat **Schl36185** konnte mit einer Ausbeute von 17 % erhalten werden.

Anschließend wurde das Aminomorpholin mit dem Diselenid **Schl36187** verknüpft. Auch hier fiel bei der analytischen Charakterisierung der Substanz auf, dass sich bei der Reaktion, wie bei der des *N,N*-Dimethylhydrazin-Derivats **Schl36188**, nicht das gewünschte Monomer, sondern das Dimer gebildet hatte. Die Reaktion verlief analog der des *N*-Methyl-*N*-aminopiperazin-Derivates **Schl36185**. Nach einmaliger säulenchromatographischer Reinigung wurde das Produkt nicht rein erhalten. Als Laufmittel wurde ein Gemisch aus DCM:MeOH 20:1 verwendet, was dazu führte, dass das Produkt stark am Kieselgel haftete und nur langsam eluierte. Nach erneuter säulenchromatographischer Reinigung wurden dem Laufmittel 0.1 % NEt₃ hinzugegeben und das zuvor beschriebene Problem somit behoben. Das gewünschte Produkt **Schl36226** wurde mit einer Ausbeute von 8 % erhalten.



Schema 60: Darstellung des Aminomorpholin-Derivates **Schl36226**.

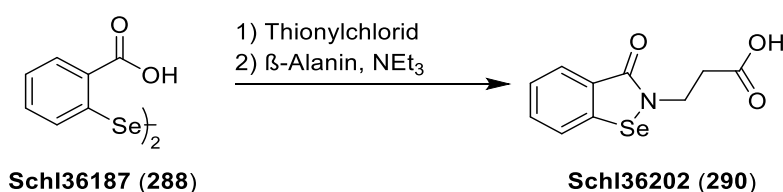
Aufgrund der schlechten Ausbeute bei der Kupplung des Diselenids **Schl36187** mit den entsprechenden Hydrazinen/Aminen musste stets ein großer Ansatz angesetzt werden (ab 4.15 mmol) und die Reaktion wiederholt werden, um eine ausreichende Menge zu erhalten. Da alle Ebselen-Derivate ebenfalls durch ein ⁷⁷Se-NMR charakterisiert wurden, mussten außergewöhnlich hohe Substanzmengen für die Analytik aufgewendet werden.

In der Literatur ^[220,222] sind lediglich zwei Ebselen-Derivate mit Hydrazid-Struktur beschrieben. Zum einen handelt es sich um das *N,N*-Dimethylhydrazid-Derivat **Schl36188** und zum anderen um das *N,N*-Diphenylhydrazid-Derivat. Dabei ist auffällig, dass für das Dimethylderivat ein Dimer und für das Diphenylderivat ein

Monomer beschrieben werden. Unter welchen Bedingungen ein Monomer oder ein Dimer entsteht, ist nicht bekannt.

Es konnten alle vorgesehenen Hydrazine nach einigen Optimierungen zu den gewünschten Produkten umgesetzt werden, sodass mit der Synthese der β -Alanin-Derivate begonnen werden konnte. Die Kupplung des Diselenids **Schl36187** mit β -Alanin musste ebenfalls optimiert werden (**Tabelle 21**). Anders als zuvor beschrieben wurde hier das ungeschützte β -Alanin verwendet, da die Carbonsäurefunktion des β -Alanins durch die gegebenen Reaktionsbedingungen nicht aktiviert wird und somit nicht reagieren kann. Zunächst wurde die Methode getestet, die bei der Kupplung mit Dimethylhydrazin zum Erfolg führte (**Tabelle 21**, Eintrag 1). Jedoch konnte per DC-Kontrolle kein Umsatz festgestellt werden. Da im Reaktionsgemisch viel Feststoff vorhanden war, wurde vermutet, dass sich das β -Alanin nicht im Lösungsmittel MeCN gelöst hatte und somit nicht reagieren konnte.

Tabelle 21: Optimierungsbedingungen zur Darstellung von **Schl36202**.



Eintrag	Reaktionsbedingungen 1) und Aufarbeitung	Reaktionsbedingungen 2) und Aufarbeitung	Ausbeute
1	DMF, 80 °C, 3 h Lösungsmittel eingeengt	MeCN, RT, 16 h	-
2	DMF, 80 °C, 3 h Lösungsmittel eingeengt Sauberes Edukt verwendet	DCM, RT, 16 h	-
3	DMF, 80 °C, 3 h Lösungsmittel eingeengt	DCM, RT, 16 h	-
4	DMF, 85 °C, 3 h Lösungsmittel eingeengt	DIPEA ^[a] , MeCN, 0 °C→RT, 16 h DMAP, MeCN, 0 °C→RT, 16 h	-
5	85 °C, 3 h Lösungsmittel eingeengt	Umkristallisation und Säulenchromatographie	16 %

[a] Austausch von NEt₃ durch DIPEA

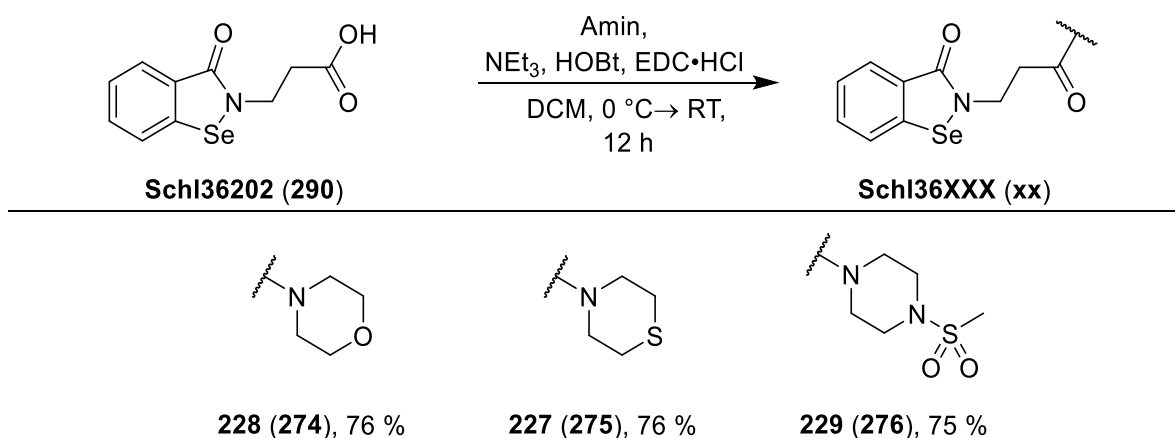
In der Folge wurde das Lösungsmittel im zweiten Reaktionsschritt durch DCM ersetzt (**Tabelle 21**, Eintrag 2). Auch diese Änderung brachte nicht den gewünschten Erfolg, da kein Umsatz erfolgte. Dies wurde durch eine massenspektrometrische Untersuchung des Reaktionsgemisches bestätigt, sodass der Ansatz ohne Aufarbeitung verworfen wurde.

Laut Literatur^[219–221] wird das hergestellte Diselenid **Schl36187** ohne Reinigung weiterverwendet, weshalb bei den letzten Ansätzen leicht verunreinigtes Edukt eingesetzt wurde. Um eine mögliche Störung der Reaktion durch Verunreinigungen des Eduktes zu verhindern, wurde das Edukt in heißem MeOH gelöst und unlösliche Verunreinigungen abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das gesäuberte Edukt (**Schl36187**) für die Reaktion weiterverwendet (**Tabelle 21**, Eintrag 3). Die Reaktionsbedingungen wurden im Vergleich zum vorherigen Ansatz nicht verändert. Diese Methode führte jedoch ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **Schl36202**.

Da die Verwendung eines sauberen Eduktes keinen Vorteil brachte, wurde wieder das ungereinigte Edukt verwendet. Der erste Reaktionsschritt blieb unverändert. Beim zweiten Reaktionsschritt wurde NEt₃ durch DIPEA ersetzt (**Tabelle 21**, Eintrag 4). Auch hier wurde nicht das gewünschte Produkt **Schl36202** isoliert.

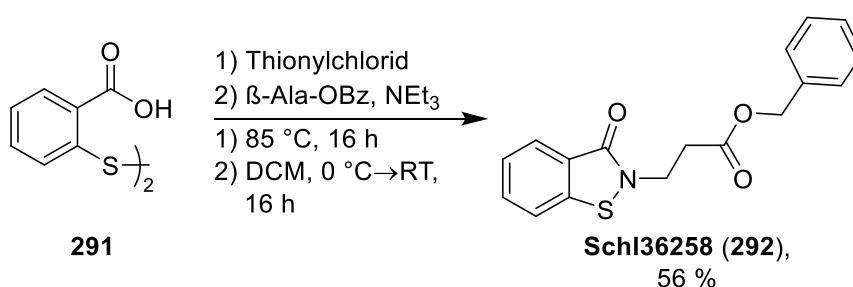
Beim fünften Ansatz wurde auf die Zugabe von DMF verzichtet und nach Erhitzen des Eduktes mit Thionylchlorid für 3 h das Lösungsmittel entfernt (**Tabelle 21**, Eintrag 5). Beim zweiten Reaktionsschritt wurde zum Reaktionsgemisch DMAP hinzugegeben. Hier wurde nach 16 h ein Umsatz beobachtet, sodass die Reaktion aufgearbeitet wurde. Es wurde zunächst versucht, das Rohprodukt durch eine Umkristallisation aus MeOH/H₂O zu reinigen. Diese scheiterte jedoch daran, dass der Feststoff sich nicht vollständig löste. Danach wurde eine Reinigung durch Säulenchromatographie durchgeführt. Diese lieferte das gewünschte Produkt **Schl36202** mit einer Ausbeute von 16 %. Da das β -Alaninderivat **Schl36202** mit den besten Aminen verknüpft werden sollte, musste der Ansatz mehrmals wiederholt werden. Durch Zugabe von DMF im ersten Reaktionsschritt konnte die Ausbeute nicht erhöht werden (14 %). Zudem fiel auf, dass die Reaktion trotz gleicher Bedingungen nicht immer zum Produkt führte. Gründe hierfür sind nicht bekannt.

Das erhaltene β -Alaninderivat wurde daraufhin nach der bekannten Kupplungsmethode mit den besten Aminen verknüpft (**Schema 61**). Alle drei Carbonsäureamide wurden erfolgreich mit Ausbeuten zwischen 75-76 % und sehr guter Reinheit erhalten.



Schema 61: Darstellung der β -Alanincarbonsäureamide.

Die letzte Derivatisierung der Ebselen-Grundstruktur beinhaltete den Austausch des Selen-Atoms gegen ein Schwefel-Atom. Hierzu war die Darstellung der analogen β -Alanin-Derivate, bei denen das Selen-Atom durch ein Schwefel-Atom ersetzt wurde, geplant. Die Synthese sollte ausgehend von 2,2'-Dithio-dibenzoessäure **291** durchgeführt werden. Hier wurde die Kupplung mit dem Benzyl-geschützten β -Alanin durchgeführt, da sich dieses besser in dem verwendeten Lösungsmittel DCM löst. Die gewünschte Verbindung **Schl36258** wurde mit einer Ausbeute von 56 % erhalten.

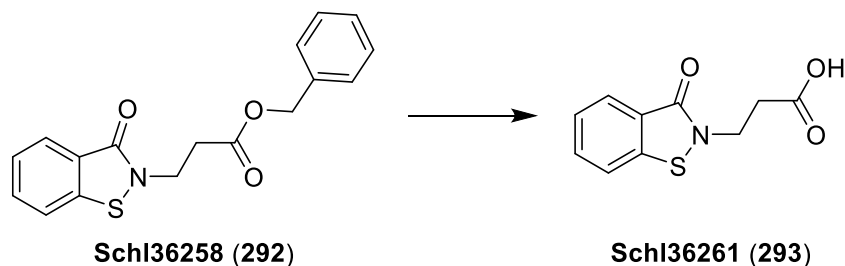


Schema 62: Darstellung des Ebsulfur- β -Alanin-Derivates **Schl36258**.

Die anschließende Schutzgruppenabspaltung brachte einige Probleme. Es wurde zunächst versucht, die Benzylschutzgruppe nach der gängigen Methode abzuspalten. Dazu wurde das Edukt mit katalytischen Mengen Pd/C in Methanol unter H_2 -Atmosphäre gerührt. Nach vier Tagen bei Raumtemperatur konnte kein Umsatz per DC ermittelt werden (**Tabelle 22**, Eintrag 1). Auch wenn man die Reaktion unter 4 bar

Druck durchführte, wurde kein Umsatz erkannt (**Tabelle 22**, Eintrag 2). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 56 °C blieb wirkungslos (**Tabelle 22**, Eintrag 3). Zuletzt wurde versucht, die Benzylschutzgruppe durch Zugabe von TFA und H₂O abzuspalten, jedoch wurde auch mit dieser Methode kein Umsatz erzielt.

Tabelle 22: Getestete Reaktionsbedingungen zur Entschützung der Benzylschutzgruppe des Ebsulfur-β-Alanin-Derivates **Schl36258**.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	H ₂ -Atmosphäre, Pd/C, MeOH, RT, 4 d	-
2	H ₂ -Atmosphäre, Pd/C, MeOH, 4 bar, RT, 24 h	-
3	H ₂ -Atmosphäre, Pd/C, MeOH, 4 bar, 56 °C, 24 h	-
4	TFA/H ₂ O, RT, 2 d	-

Im Rahmen dieser Promotion konnte keine geeignete Methode zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe ermittelt werden. Möglicherweise könnte die Verwendung eines anderen Esters, beispielsweise des Methylsters, die Abspaltung erleichtern.

Im Rahmen der Promotion konnte die organische Selen-Chemie etabliert und dadurch sieben verschiedene Derivate hergestellt werden. Es konnte jedoch bei der Umsetzung des Diselenids **Schl36187** mit Hydrazinen nicht geklärt werden, unter welchen Bedingungen das Dimer oder das Monomer entstand. Dies wäre ein interessanter Aspekt, der in Zukunft weiter untersucht werden könnte.

4.9.2. *In vitro*-Testung der Ebselen-Derivate

Die sieben erfolgreich dargestellten Ebselen-Derivate (**Abbildung 123**) wurden anschließend der biologischen Testung an *S. mansoni*-Pärchen unterzogen. Die Substanzen wurden bei einer initialen Substanzkonzentration von 25 μM getestet.

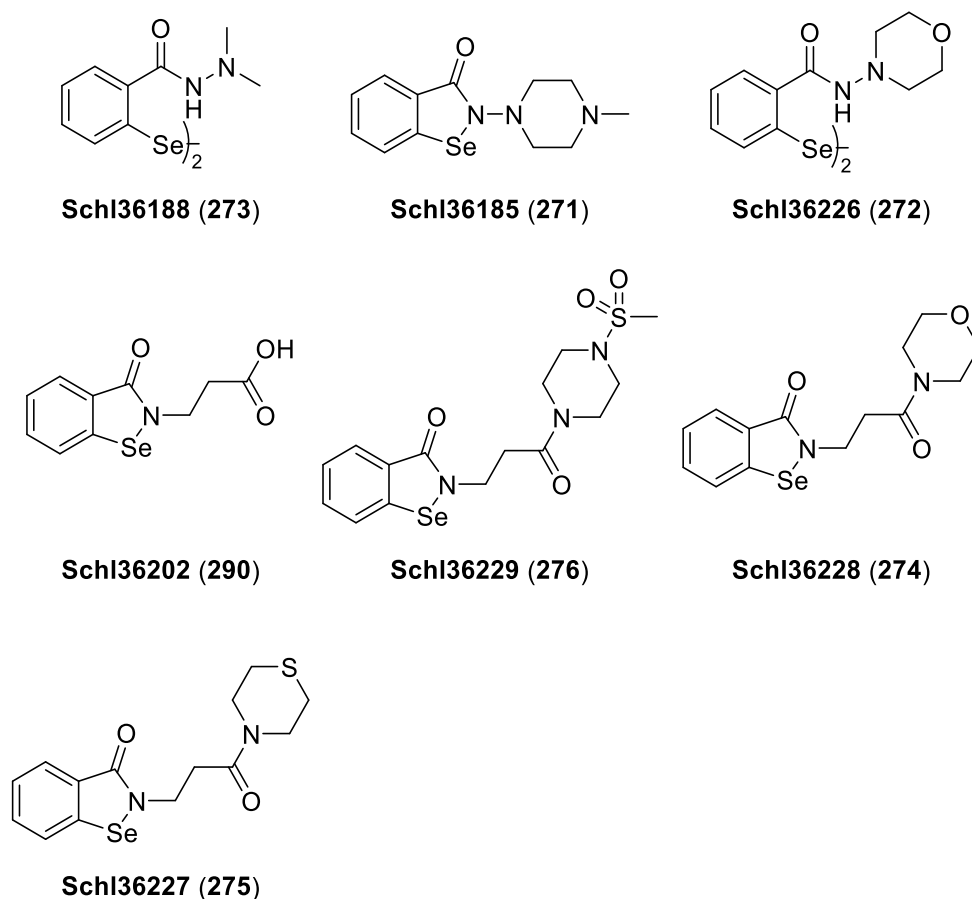


Abbildung 123: Erfolgreich dargestellte Ebselen-Derivate.

Interessante Ergebnisse wurden mit der Dimethylhydrazid-Verbindung **Schl36188** gewonnen. Diese übte bei 25 μM Substratkonzentration einen letalen Effekt nach nur 48 h auf die Schistosomen aus. Ebenso konnten eine komplette Entpaarung und nahezu vollständige Inhibition der Eiproduktion (99 %) nach 24 h beobachtet werden (**Abbildung 124**). Bei Herabsenkung der Substanzkonzentration auf 10 μM wurde nach 72 h ein letaler Effekt auf die Schistosomen beobachtet. Nach 48 h Beobachtungszeitraum konnte eine komplette Entpaarung und Inhibition der Eiproduktion registriert werden (**Abbildung 124**). Zudem wurden bei den Weibchen anterior ein angeschwollener Kopfbereich beobachtet und bei den Männchen Tegumentschäden in Form von Blasen (**Abbildung 125**).

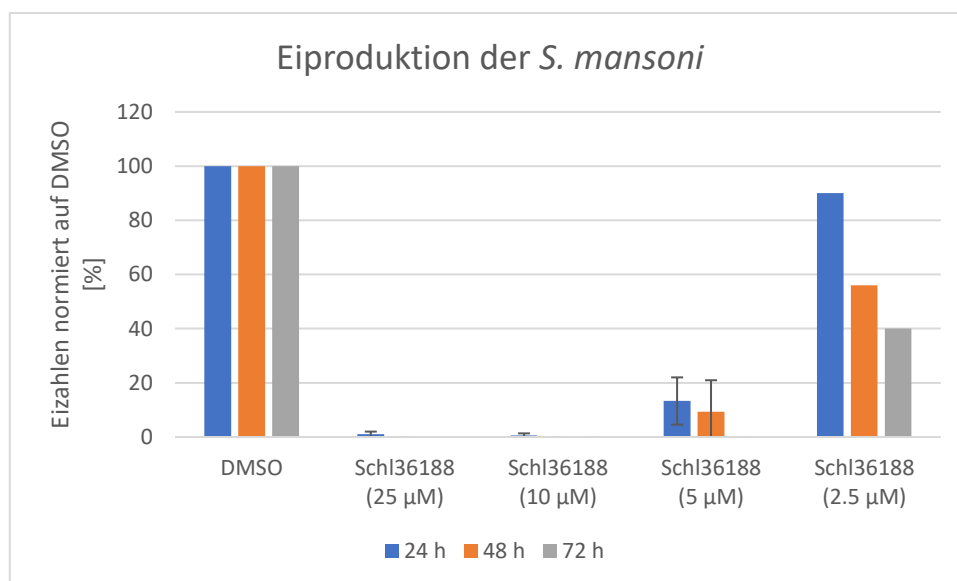


Abbildung 124: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit dem *N,N*-Dimethylhydrazid-Derivat (**Schl36188**) bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Auch bei 5 µM zeigte die Substanz eine antischistosomale Wirkung. Zwar blieb der letale Effekt aus, jedoch konnte eine 100 % Entpaarungsrate, signifikante Reduktion der Vitalität und Motilität und eine komplette Inhibition der Eiproduktion nach 72 h beobachtet werden (**Abbildung 124** und **Abbildung 125**). Bei einer weiteren Verringerung der Substanzkonzentration auf 2.5 µM konnte ein Verlust der antischistosomalen Aktivität notiert werden. Zwar wurde eine Reduktion der Eiproduktion um 60 % beobachtet (**Abbildung 124**), jedoch lagen nahezu alle Würmer angesaugt vor. Da keine weiteren Phänotypen erkennbar waren, wurde diese Substanz als nicht aktiv bei 2.5 µM eingestuft.

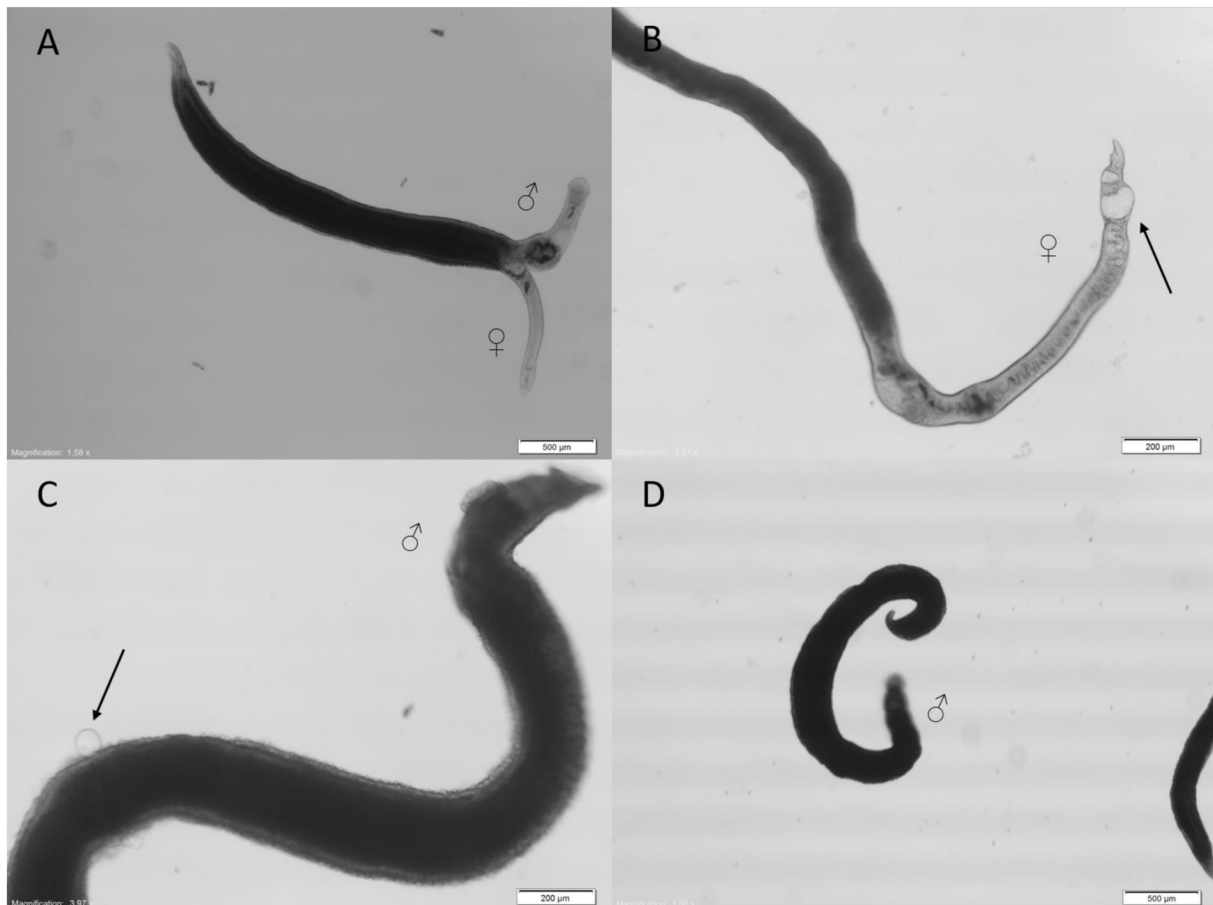


Abbildung 125: Bilder der Würmer, die mit dem *N,N*-Dimethylhydrazid-Derivat **Schl36188** behandelt wurden. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert. **A)** DMSO-Kontrolle; **B** und **C)** Behandlung mit 10 µM der Substanz, Pfeil zeigt einen aufgequollenen Kopf des Weibchens und Tegumentblasen beim Männchen; **D)** Behandlung mit 5 µM der Substanz.

Anschließend wurden das Piperazin- (**Schl36185**) und das Morpholin-Derivat **Schl36226** bei einer Substanzkonzentration von 25 µM gegen *S. mansoni*-Pärchen *in vitro* getestet. Die Effekte auf Eiproduktion sind in **Abbildung 126** zu sehen.

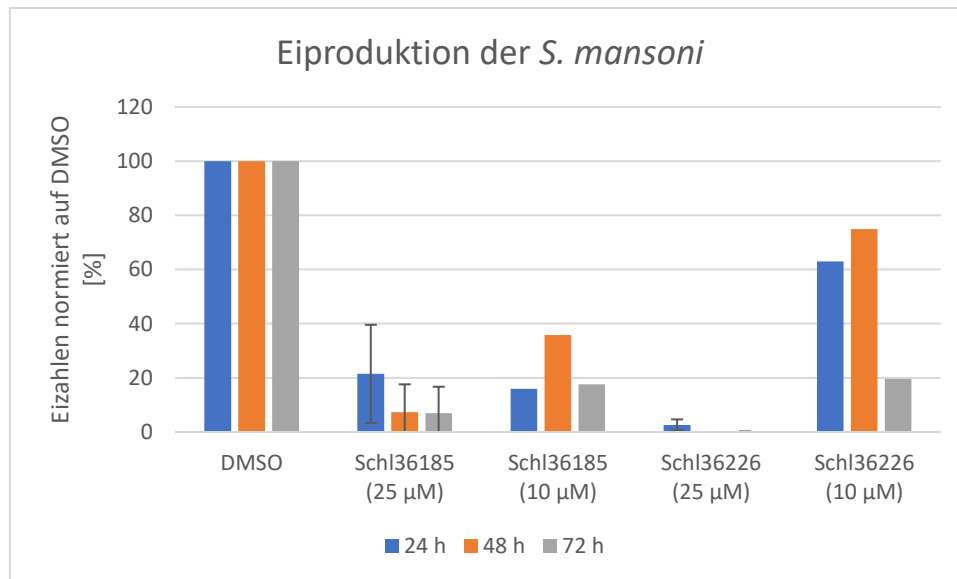


Abbildung 126: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit dem Piperazin- (**Schl36185**) und Morphin-Derivat (**Schl36226**) bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

Deutlich erkennbar ist, dass beide Substanzen zu einer signifikanten Reduktion der Eiproduktion führten. Während das Piperazin-Derivat **Schl36185** nach 72 h zu einer Reduktion um 93 % führte, konnte bei dem Morphin-Derivat **Schl36226** bereits nach 48 h eine vollständige Inhibition der Eiproduktion beobachtet werden (**Abbildung 126**). Zudem bewirkte das Piperazin-Derivat **Schl36185** eine 90 %ige Entpaarung, leichte Tegumentschäden und eine Dilatation des Darmes der Männchen (**Abbildung 127**, B und C). Nahezu alle Männchen und Weibchen starben nach einem Behandlungszeitraum von 72 h. Bei den noch lebenden Würmern wurden lediglich geringfügige Bewegungen im Kopf- und Schwanzbereich beobachtet.

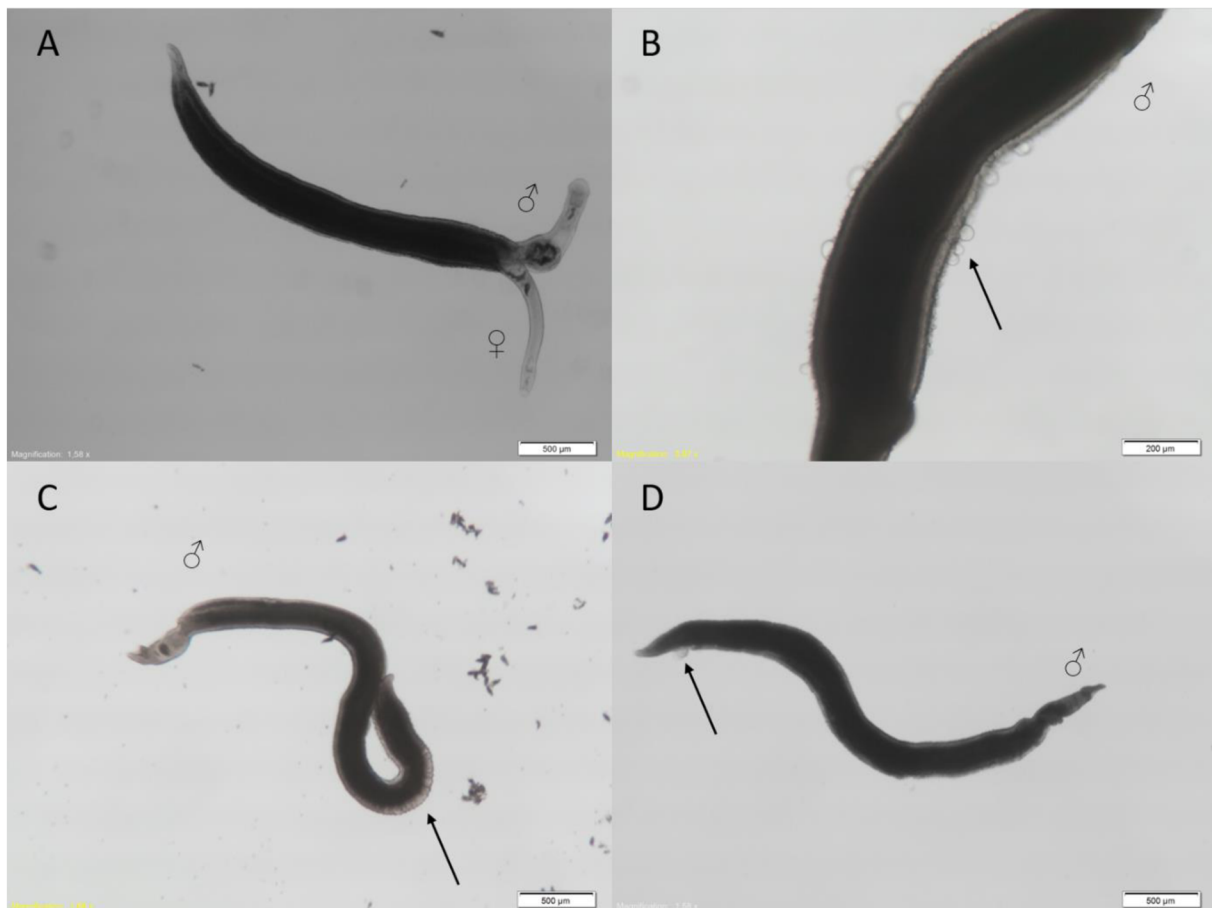


Abbildung 127: Schistosomen, die mit dem Piperazin-Derivat **Schl36185** und dem Morpholin-Derivat **Schl36226** bei einer Substanzkonzentration von 25 µM für 72 h behandelt wurden. Die Bilder wurden nach einem Behandlungszeitraum von 72 h generiert. **A)** DMSO-Kontrolle; **B** und **C)** Behandlung mit dem Piperazin-Derivat **Schl36185**, Pfeile zeigen Tegumentschäden und Dilatation des Darmes an; **D)** Behandlung mit dem Morpholin-Derivat **Schl36226**, Pfeil zeigt Tegumentschäden des Männchens an.

Die Behandlung der Würmer mit dem Morpholin-Derivat **Schl36226** führte nach 48 h zu einer vollständigen Entpaarung und kompletten Inhibition der Eiproduktion. Die Würmer waren im Vergleich zum Piperazin-Derivat **Schl36185** etwas vitaler, jedoch gegenüber der DMSO-Kontrolle deutlich träger. Zudem konnten leichte Tegumentschäden beim Männchen beobachtet werden (**Abbildung 127**, D).

Beide Substanzen zeigten jedoch keine antischistosomale Wirkung, sobald die Substanzkonzentration auf 10 µM herabgesetzt wurde.

Von allen getesteten Derivaten zeigte die freie β -Alanin-Verbindung **Schl36202** als einzige keine Aktivität bei 25 µM. Das Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36229** wies lediglich eine schwache Aktivität bei 25 µM auf. Die Eiproduktion der Schistosomen wurde durch diese beiden Verbindungen um 64-80 % inhibiert (**Abbildung 128**). Zusätzliche Phänotypen, wie beispielsweise eine Reduktion der Vitalität/Motilität oder

Trennung der Wurmpaare, wurden bei der freien β -Alanin-Verbindung **Schl36202** nicht beobachtet.

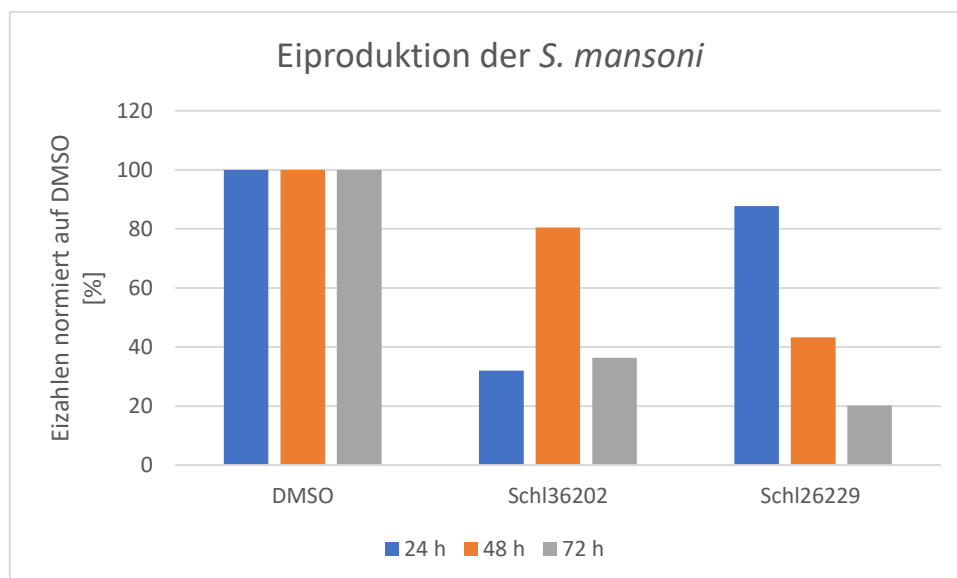


Abbildung 128: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit der freien β -Alanin-Verbindung **Schl36202** und dem Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36229** bei 25 μ M Substanzkonzentration. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei den abgebildeten Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$).

Das Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36229** zeigte zusätzlich zur 80 %igen Reduktion der Eiproduktion eine Entpaarungsrate von 80 % nach 72 h. Jedoch lagen die meisten Schistosomen angesaugt vor.

Anders sah es bei den anderen β -Alanin-Carbonsäureamiden **Schl36227** und **Schl36228** aus. Bei beiden Derivaten wurde eine komplette Inhibition der Eiproduktion beobachtet, wobei beim Thiomorpholin-Derivat **Schl36227** dieser Effekt schon nach 48 h eintrat (**Abbildung 129**). Zudem konnte eine komplette Entpaarung der Wurmpaare notiert werden. Auch die Motilität und Vitalität der Schistosomen war deutlich eingeschränkt. Die Schistosomen, die mit dem Morpholin-Derivat **Schl36228** behandelt wurden, zeigten ähnliche Effekte in weniger ausgeprägter Form, es konnte zwar ebenfalls eine komplette Inhibition der Eiproduktion erreicht werden, jedoch war dieser Effekt erst nach 72 h zu beobachten (**Abbildung 129**). Die Entpaarungsrate lag hier bei 50 %. Eine Reduktion der Motilität und Vitalität der Schistosomen wurde ebenfalls beobachtet, jedoch nicht so prominent wie beim Thiomorpholin-Derivat **Schl36227**. Zudem wurden im Medium viele lose Oozyten beobachtet. Bei einer Substanzkonzentration von 10 μ M konnte für beide Derivate keine antischistosomale Aktivität verzeichnet werden.

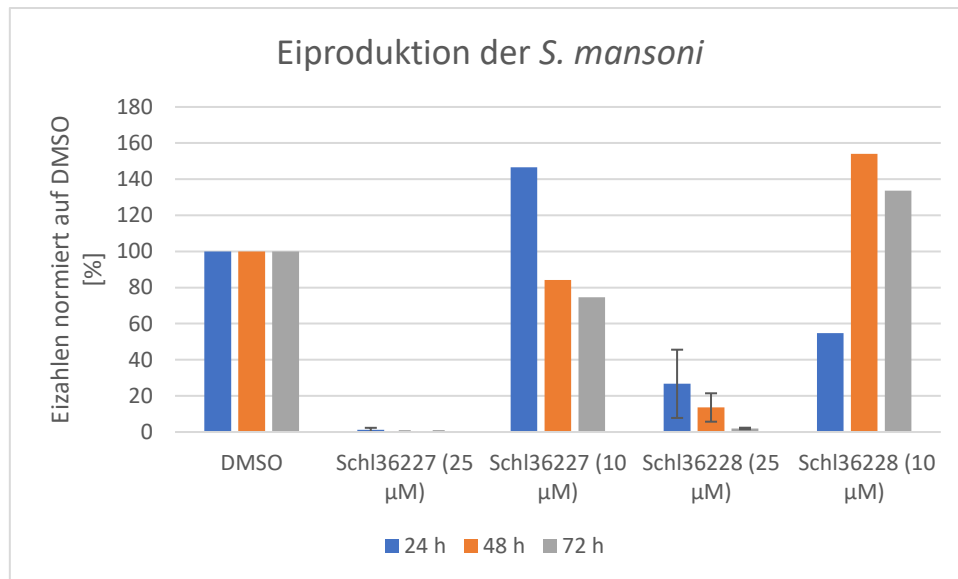


Abbildung 129: Eiproduktion der *S. mansoni* bei Behandlung mit dem Thiomorpholin- (**Schl36227**) und Morpholin-Derivat (**Schl36228**) bei den gegebenen Substanzkonzentrationen. Die Eizahl der Proben wurde alle 24 h an drei aufeinander folgenden Tagen ermittelt und auf die Eizahl der DMSO-Kontrolle des jeweiligen Tages normiert. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt ($n = 3$). Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Bei inaktiven Substanzen wurde das Experiment nur einmal durchgeführt ($n = 1$). Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

4.9.3. Neuroprotektives Potenzial der Ebselen-Derivate

Ebselen hemmt NADPH-Oxidasen, welche eine wichtige Rolle bei der Produktion von Zell-schädigenden ROS besitzen (Kapitel 1.6, S.21).^[170,171] Durch die Inhibition dieses Enzyms werden Zellen vor Apoptose geschützt, wodurch eventuell neurodegenerative Krankheiten verhindert werden können. Aufgrund der neuroprotektiven Eigenschaften des Ebselens ist die Untersuchung dieser Eigenschaft mit den in der Promotion hergestellten Ebselen-Derivaten naheliegend. Das neuroprotektive Potenzial dieser Ebselen-Derivate wurde in einer Kooperation mit dem Arbeitskreis CULMSEE von EUGENIA MARIA ANTONELLI (Bachelorstudentin von der Universität Perugia, Italien) und LUKAS HINDER (AK CULMSEE, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland) untersucht. **Abbildung 130** zeigt die Strukturen der Testsubstanzen.

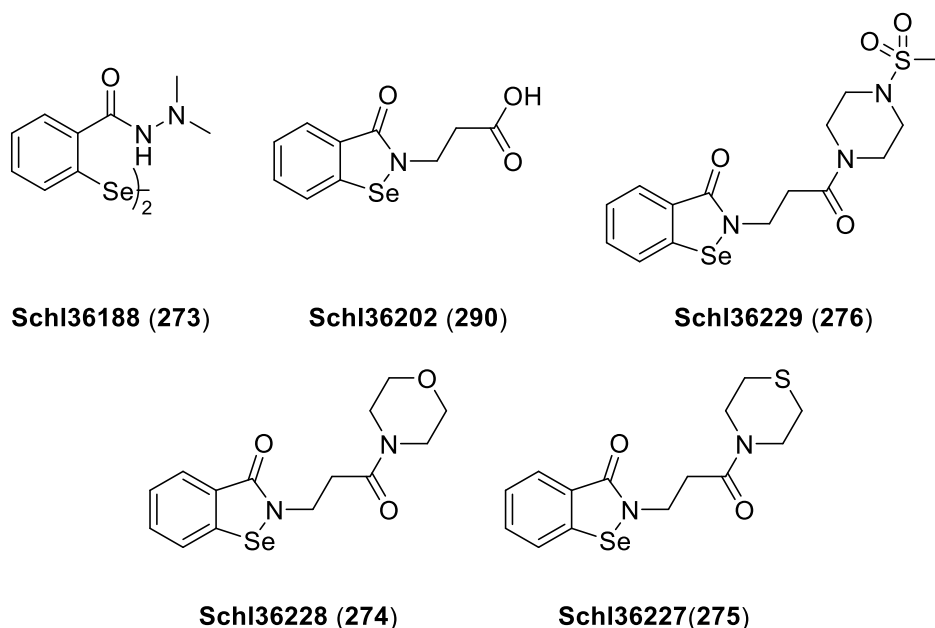


Abbildung 130: Strukturen der auf neuroprotektives Potenzial untersuchten Ebselenderivate.

Das neuroprotektive Potenzial der Verbindungen wurde anhand eines MTT-Assays (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) bestimmt. Hierzu wurden pro Well ca. 8000 HT-22 Neuronen, bei denen durch Zugabe von Glutamat (**294**, **Abbildung 131**), Erastin (**295**, **Abbildung 131**) oder RSL-3 (**296**, **Abbildung 131**) oxidativer Stress ausgelöst wurde, für 16 h inkubiert. Dies führt im Falle von Glutamat und Erastin zu einer Verarmung von Glutathion und im Falle von RSL-3 zu einer Hemmung nachgeschalteter Regulierungssysteme und dadurch zur Akkumulation von ROS bzw. zur Apoptose der Zellen. Eine Konzentration von 2-10 mM Glutamat reicht aus, um die metabolische Aktivität der Zellen einzuschränken und den Zelltod herbeizuführen. Die Viabilität der Zellen wurde durch Zugabe des MTT-Reagenzes bestimmt. Wie WST besitzt auch MTT eine Tetrazolium-Gruppe, die zu einer blau-violetten Formazan-Verbindung reduziert wird. Die Reduktion findet nur bei noch lebenden Zellen statt, sodass eine blau-violette Verfärbung der Wells auf ein Vorhandensein lebender Zellen hindeutet.

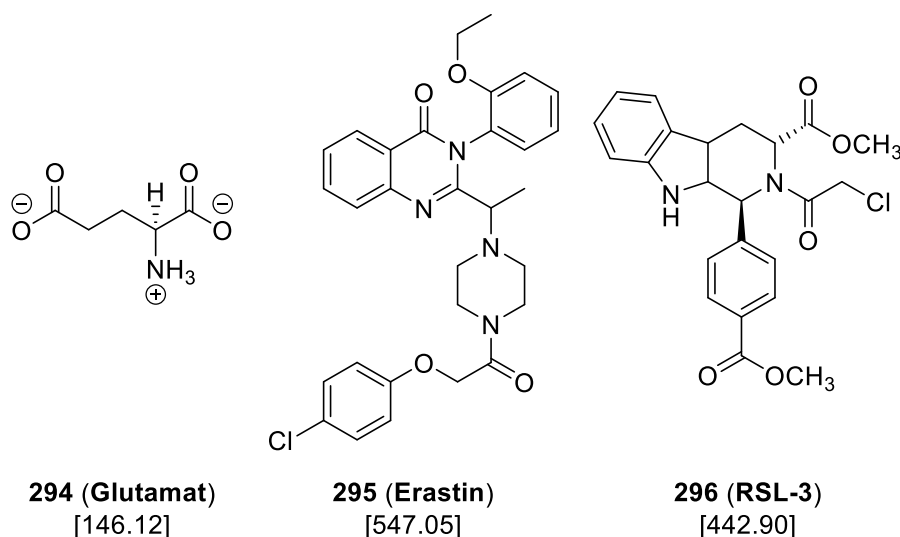


Abbildung 131: Strukturformeln von Glutamat (**294**), Erastin (**295**) und RSL-3 (**296**).

Um das neuroprotektive Potenzial der Ebselen-Derivate zu untersuchen, wurden HT-22 Zellen mit 8 mM Glutamat sowie der entsprechenden Verbindung in einer Konzentrationsreihe von 1-20 μM oder 1-50 μM versetzt (**Abbildung 132**). In jedem der jeweiligen Graphen ist die metabolische Aktivität der Neuronen dargestellt. Glutamat dient in diesem Assay als Zellgift, welches in der Positiv-Kontrolle bei den Neuronen Apoptose auslöst. Die untersuchten Substanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen zusammen mit Glutamat zu den Zellen gegeben. Die neuroprotektiven Eigenschaften der Substanzen konnten so anhand der Viabilität der Neuronen bestimmt werden. Zum Vergleich wurde ebenfalls Ebselen getestet. Letzteres zeigte bei 20 μM eine gute Protektion (**Abbildung 132**, A). Zudem wurde keine Reduktion der metabolischen Aktivität bis 50 μM festgestellt. Die besten Ergebnisse konnten mit der *N,N*-Dimethylhydrazin-Verbindung **Schl36188** erzielt werden. Mit 1 μM der Verbindung konnte eine 100 %ige Protektion erzielt werden (**Abbildung 132**, E). Bei erhöhten Konzentrationen dieser Verbindung wurde zusätzlich eine Reduktion der metabolischen Aktivität beobachtet. Dies deutet auf toxische Effekte hin. Dieser Trend lässt sich bei dieser Verbindung auch ohne Glutamat beobachten. Das Thiomorpholin- (**Schl36227**) und das Morpholin-Derivat (**Schl36228**) zeigten eine Protektion zwischen 5-10 μM , wobei bei erhöhter Substanzkonzentration ebenfalls eine verminderte metabolische Aktivität der Zellen beobachtet werden konnte (**Abbildung 132**, B und C). Das Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36229** zeigte jedoch erst zwischen 10-20 μM eine protektive Wirkung. Bereits bei 50 μM waren jedoch toxische Effekte zu sehen (**Abbildung 132**, D). Das

Carbonsäure-Derivat **Schl36202** zeigte keine toxischen Effekte bis 50 μM . Allerdings war das neuroprotektive Potenzial weniger stark ausgeprägt als bei den anderen Verbindungen (**Abbildung 132, F**).

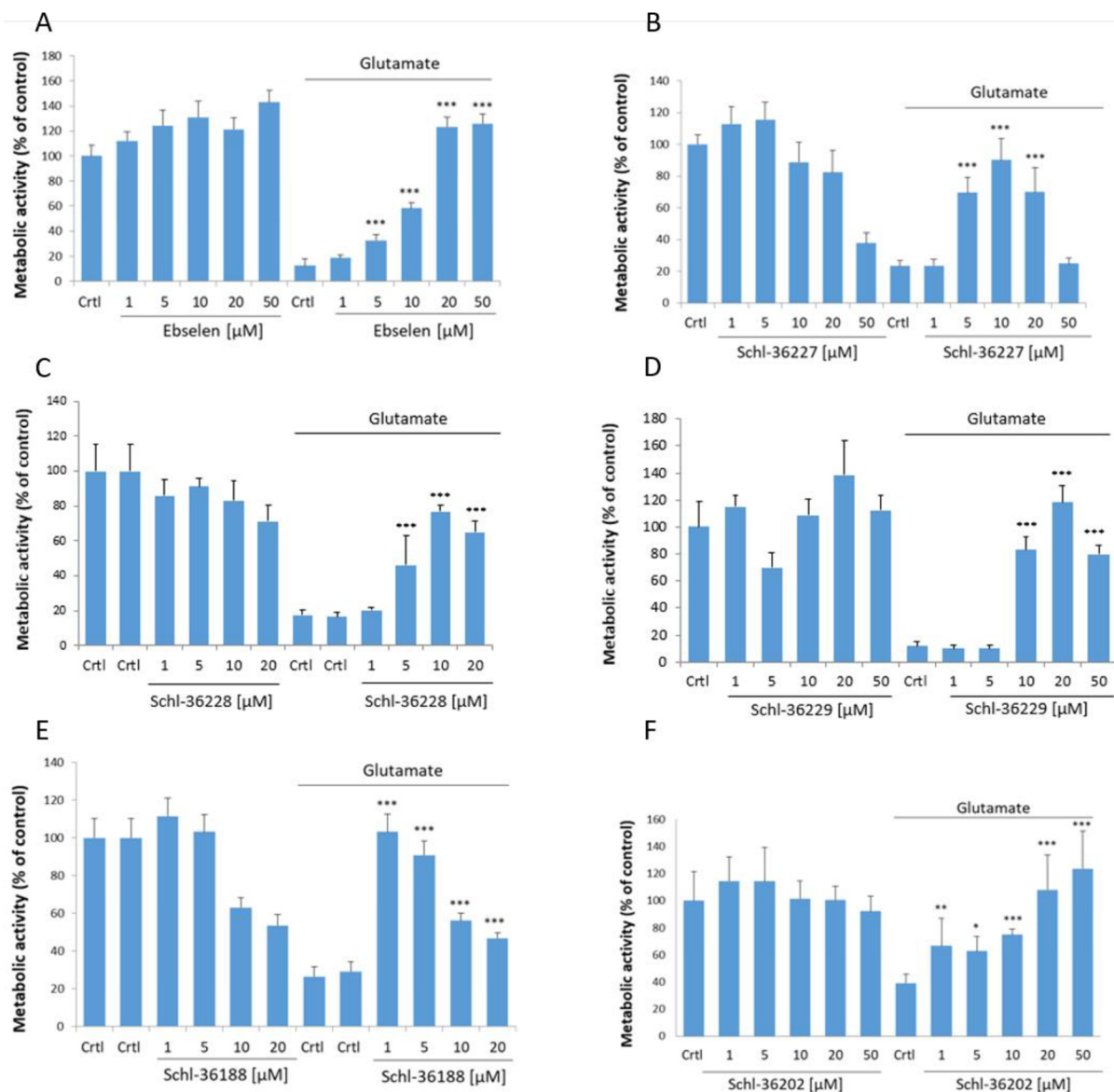


Abbildung 132: Konzentrationsabhängige Protektion der Ebselenderivate gegen eine Schädigung der HT-22 Zellen durch Glutamat. Diese Abbildung ist Bestandteil der geplanten Bachelorarbeit von *EUGENIA MARIA ANTONELLI* (Universität Perugia, Italien).

Die protektiven Eigenschaften der Ebselenderivate gegenüber HT-22 Zellen wurden ebenfalls mit Erastin als Zellgift untersucht. Hier wurde ebenfalls eine Dosis-abhängige Protektion dieser Zellen beobachtet. Zudem wurde, wie bereits oben beschrieben, bei Erhöhung der Substanzkonzentration eine reduzierte metabolische Aktivität bemerkt. Interessanterweise konnte bei allen Verbindungen außer der freien Carbonsäure

Schl36202 unabhängig vom schädigenden Agens eine vergleichbare Tendenz der protektiven und toxischen Eigenschaften ermittelt werden. Diese zeigte bis zu einer Substanzkonzentration von 20 μM keine protektiven Eigenschaften. Auch ein Test an HT-22 Zellen, die mit RSL-3 und der jeweiligen Substanz in unterschiedlichen Konzentrationen versetzt wurden, konnte für alle Ebselenderivate außer der freien Carbonsäure **Schl36202** bei geringen Konzentrationen protektive Eigenschaften und bei hohen Konzentrationen toxische Eigenschaften bestätigen. Die Verbindung **Schl36202** zeigte bei 5 μM eine geringe protektive Eigenschaft, die bei Erhöhung der Substanzkonzentration auf 10 μM oder 20 μM verschwand. Für die besten Ebselenderivate **Schl36188** und **Schl36227** wurden EC_{50} -Werte ermittelt. Dabei stellte sich die *N,N*-Dimethylhydrazin-Verbindung **Schl36188** mit einem EC_{50} -Wert von 247 nM als effektivste Verbindung heraus. Für das Thimorpholin-Derivat **Schl36227** wurde ein EC_{50} -Wert von 2.58 μM und für das Ebselen 7.47 μM ermittelt. Alle Messergebnisse zum neuroprotektiven Potenzial der beschriebenen Substanzen wurden von EUGENIA MARIA ANTONELLI im Rahmen ihrer Bachelorarbeit (Universität Perugia, Italien) und LUKAS HINDER (AK CULMSEE, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland) ermittelt.

Die gegebenen Ergebnisse belegten, dass drei der fünf dargestellten Ebselen-Derivate eine gute bis sehr gute Protektion gegenüber HT-22 Neuronen zeigen. Vor Allem die *N,N*-Dimethylhydrazin-Verbindung **Schl36188** stach mit einer sehr hohen protektiven Eigenschaft im nanomolaren Bereich heraus.

5. Fazit und Ausblick

Im Rahmen dieser Promotion wurden zahlreiche verschiedene Biarylalkylcarbonsäure-Derivate dargestellt und diese *in vitro* gegen adulte *S. mansoni*-Pärchen getestet. Es wurden zahlreiche Modifikationen an sämtlichen Positionen der Grundstruktur untersucht (**Abbildung 138**). Außerdem wurde Wert auf ein breites Derivatisierungs-Spektrum gelegt, um möglichst detaillierte Struktur-Wirkungs-Beziehungen in dieser Substanzklasse etablieren zu können. **Abbildung 138** fasst diese Struktur-Wirkungs-Beziehungen zusammen. Ausgangspunkt dieser Arbeit waren die Biarylalkylcarbonsäuren **Schl32356** und **Schl32367** und die Diethylamide **Schl32358** und **Schl32359**. Letztere zeigten bei den durchgeführten biologischen Tests ab 100 μM antischistosomale Aktivität, da erst bei dieser Konzentration zusätzlich zur signifikanten Reduktion der Eiproduktion eine signifikante Entpaarungs-rate beobachtet wurde. Zudem war kein Wurm mehr an der Petrischale angesaugt, was auf reduzierte Vitalität hinwies. Durch die Synthese weiterer Biarylalkylcarbonsäure-Derivate und der Evaluation der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden neue Verbindungen gefunden, die bereits bei 10 μM anstatt der anfänglichen 100 μM antischistosomale Aktivität zeigen. Am Anfang der Promotion wurden vier verschiedene Angriffspunkte (**Abbildung 138**) der Grundstruktur festgestellt, welche alle erfolgreich durch die Synthese zahlreicher Derivate adressiert wurden. Zu jedem Derivatisierungspunkt wurden mindestens drei Serien synthetisiert, wobei jede Serie aus mindestens vier verschiedenen Derivaten bestand. Dadurch konnten insgesamt 170 verschiedene Biarylalkylcarbonsäure-Derivate dargestellt und diese eigenständig *in vitro* an *S. mansoni* getestet werden.

Als erstes wurde die freie Carboxylgruppe (**Abbildung 138**, gelb) durch verschiedene Carbonsäureamide ausgetauscht. Hierbei wurden 91 verschiedene Derivate hergestellt (Kapitel 4.3.3, S.59) und diese hinsichtlich ihres biologischen Potenzials getestet (Kapitel 4.3.4, S.73). Neun Derivaten konnte eine antischistosomale Eigenschaft bei einer Substanzkonzentration von 25 μM zugeordnet werden (**Abbildung 133**). Auffällig war, dass alle aktiven Substanzen eine Piperazin-, Morpholin- oder Thiomorpholin-Struktur besitzen und nur zwei eine Keto-Carbonylgruppe in der Alkylkette am Thiophen aufweisen. Bei dieser Konzentration bewirkten die hier gezeigten Derivate sowohl eine signifikante Reduktion der Eizahl als auch mindestens einen weiteren Phänotyp, beispielsweise reduzierte

Paarungsstabilität, eine Darmdilataion oder Tegumentschäden. Eines dieser Derivate, das Morpholin-Derivat **Schl36107**, zeigte bei einer Substanzkonzentration von 10 μM eine schwache antischistosomale Aktivität. Hier wurde ebenfalls eine signifikante Reduktion der Eiproduktion beobachtet, jedoch lagen noch 40 % der Würmer nach einem Beobachtungszeitraum von 72 h angesaugt vor. Von den neun aktiven Substanzen wurden die fünf besten Derivate gegen *S. japonicum* (Kooperation mit dem Arbeitskreis von Professorin Min Hu in Wuhan, China) getestet, wobei ebenfalls eine antischistosomale Aktivität dieser Substanzklasse gegen diese Spezies beobachtet wurde (Kapitel 4.3.4, S.73). Ebenso wurden die sechs besten Substanzen auf ihr zytotoxisches Potenzial an HepG2 und LS174T-Zellen bei 50 μM und 100 μM untersucht. Durch diese Testung konnten zwei nicht-zytotoxische Substanzen (das Methylsulfonylpiperazin **Schl36050** und das Morpholin-Derivat **Schl36107**) und eine leicht toxische Substanz (das Thiomorpholin-Derivat **Schl36158**) identifiziert werden (Kapitel 4.3.5, S.90). Diese wurden als die besten drei Carbonsäureamide deklariert, da sie eine sehr gute antischistosomale Aktivität bei 25 μM aufweisen und zudem nur leicht bzw. nicht toxisch gegenüber humanen Zellen sind. Die besten drei Carbonsäureamide dienen als Basis für die weiteren Modifikationen.

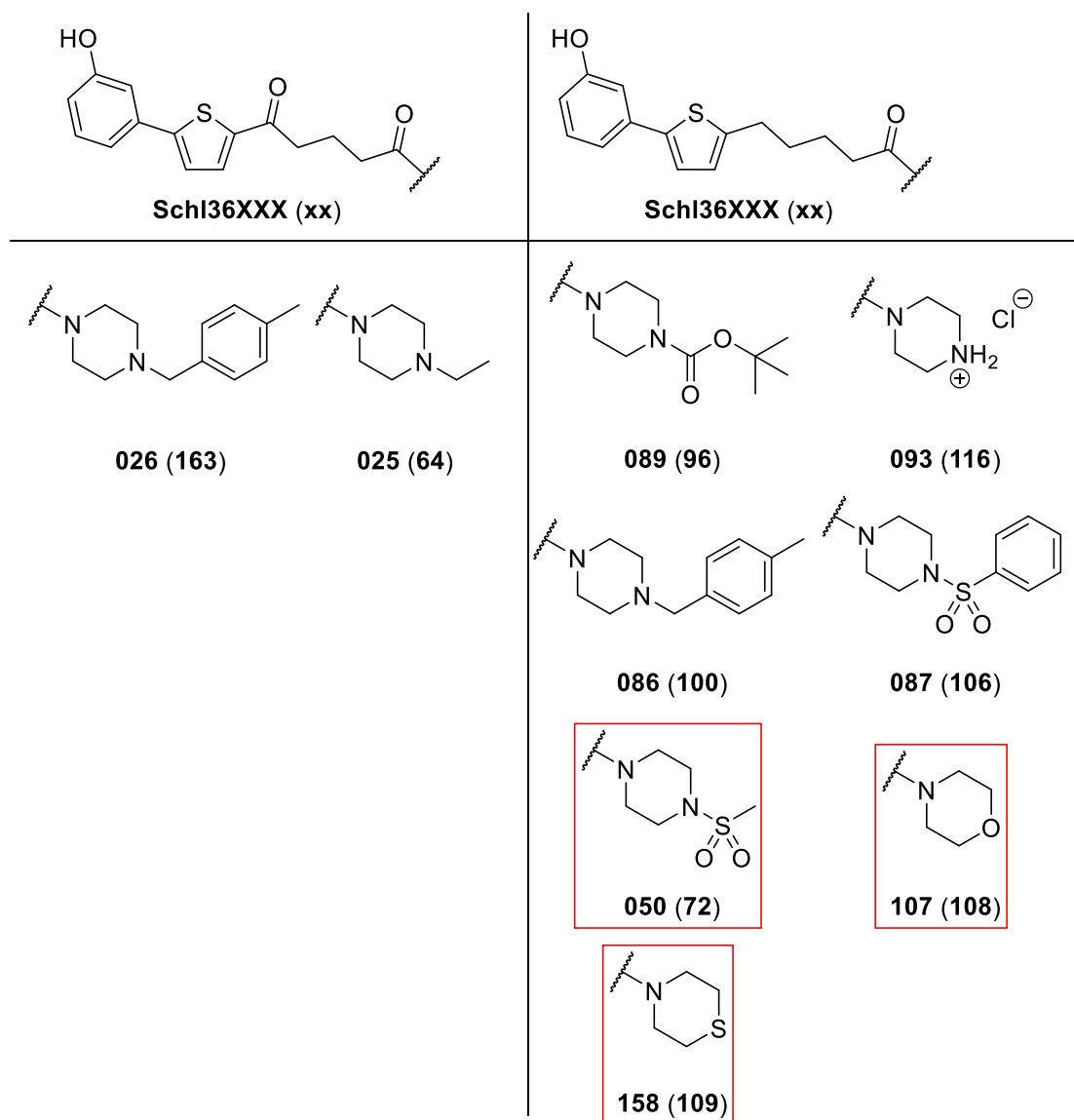


Abbildung 133: Antischistosomal aktive Biarylalkylcarbonsäureamide. Rot umrandet sind die besten drei Carbonsäureamide.

Zusätzlich wurden die Thioamide des Diethyl-, Methylsulfonylpiperazin- und des Morpholin-Derivats dargestellt. Diese Modifikation führte jedoch zu einem kompletten Verlust antischistosomaler Aktivität bei einer Substanzkonzentration von 25 μM (Kapitel 4.4, S.95).

Als nächstes wurde die Alkylkette am Thiophen untersucht (**Abbildung 138**, grün) und durch eine Pentadiencarbonsäure-Gruppe oder Benzoesäure-Gruppe ersetzt (Kapitel 4.5, S.100). Von den 20 dargestellten Derivaten konnten sechs mit einer antischistosomalen Aktivität bei 25 μM identifiziert werden (**Abbildung 134**).

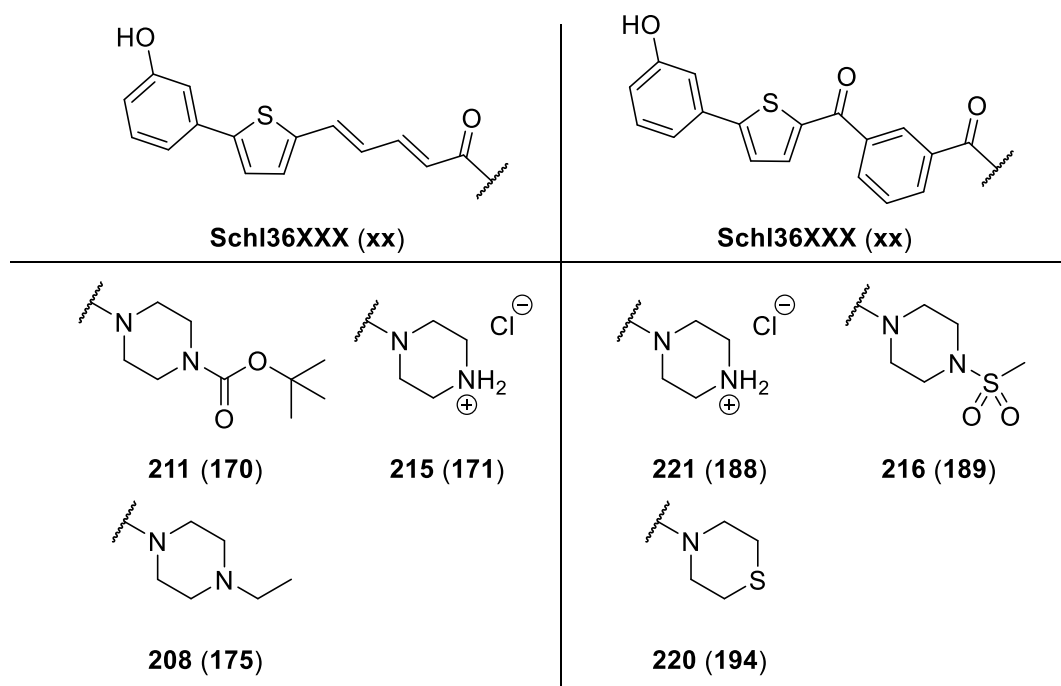


Abbildung 134: Antischistosomal aktive Substanzen mit einem modifizierten Linker.

Der Einbau von konjugierten Doppelbindungen oder einem Phenylring zeigte, dass diese Modifikation toleriert wird, jedoch nicht zu antischistosomal aktiveren Derivaten führt. Auffällig war, dass die Benzoesäurederivate nur dann Wirksamkeit zeigen, wenn die Keto-Carbonylgruppe erhalten bleibt. Bei einer Reduktion dieser Gruppe konnte ein vollständiger Verlust antischistosomaler Aktivität beobachtet werden.

Die anschließende Modifikation der Keto-Carbonylgruppe (**Abbildung 138**, grün) durch die Einführung eines inneren Carbonsäureamids, Sulfonsäureamids oder durch Kondensation mit drei verschiedenen Hydrazinen brachte weitere 19 Derivate hervor (Kapitel 4.6, S.124). Aus diesen 19 Derivaten wurden zwei weitere Derivate identifiziert, die antischistosomale Aktivität bei 25 μM zeigten. Beide Substanzen gehören der Phenylhydrazon-Serie an (**Abbildung 135**). Das Methylsulfonylpiperazin-Derivat **Schl36272** zeigte dabei stärker ausgeprägte Phänotypen als das analoge Methylsulfonyl-Derivat ohne Keto-Carbonylgruppe **Schl36050**.

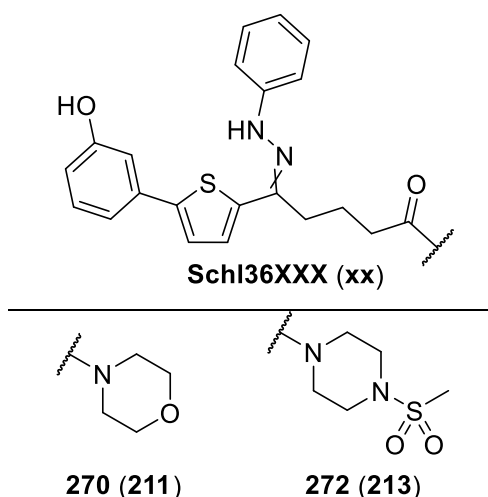


Abbildung 135: Antischistosomal aktive Substanzen mit einer modifizierten Keto-Carbonylgruppe.

Der Austausch des Thiophenrings (**Abbildung 138**, blau) durch ein Oxazol, Thiazol oder Furan führte zur Synthese und *in vitro* Testung von 22 Derivaten. Lediglich ein Derivat, das Thiomorpholin-Derivat mit einem Furan (**Schl36268**, **Abbildung 136**), zeigte antischistosomale Wirkung. Die beobachteten Phänotypen ähneln denen der analogen Verbindung mit Thiophen **Schl36158**.

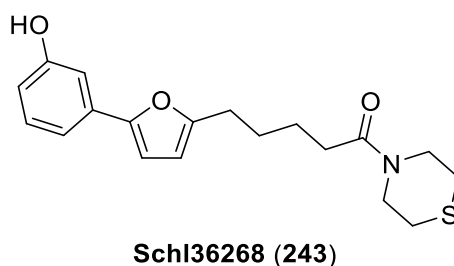


Abbildung 136: Wirksames Derivat, welches eine Modifikation des Thiophenrings aufweist.

Die letzte durchgeführte Modifikation war die der phenolischen Hydroxygruppe (**Abbildung 138**, rot). Hierzu wurden 13 weitere Derivate dargestellt, wovon drei eine sehr gute antischistosomale Aktivität bei 25 μM zeigten (**Abbildung 137**). Interessante Erkenntnisse konnten mit dem Sulfonsäureester **Schl36240** gewonnen werden. Diese Substanz offenbarte eine sehr gute antischistosomale Aktivität bei 10 μM mit verschiedenen markanten Phänotypen wie einer Reduktion der Eiproduktion, Entpaarung und Darmdilatation (Kapitel 4.8, S.161). Der Austausch des Sulfonsäureesters durch einen Carbonsäureester führte zu einem Verlust dieser Aktivität, sodass dieser Funktionalität eine wichtige Rolle zugesprochen werden kann.

Außerdem kann angenommen werden, dass es sich beim Sulfonsäureester um die eigentliche Wirkform und nicht um ein Prodrug handelt.

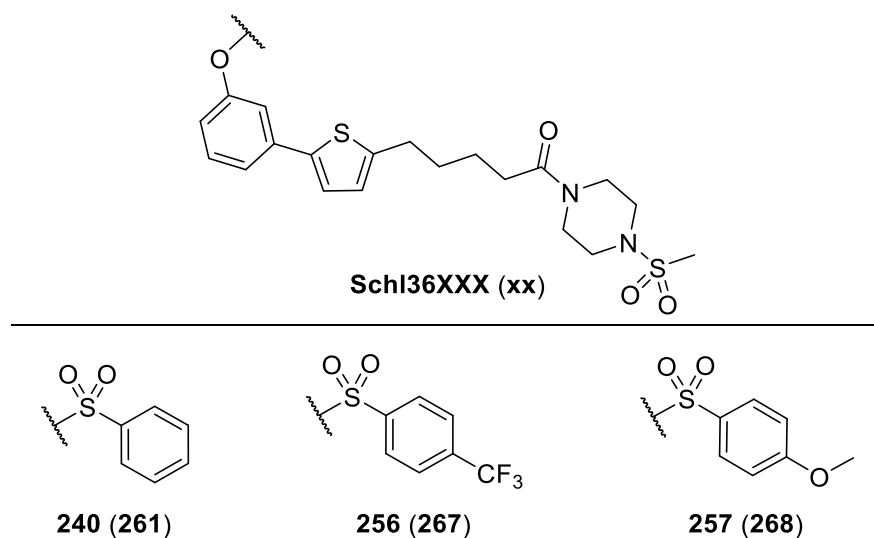


Abbildung 137: Antischistosomal aktive Substanzen mit modifizierter phenolischer Hydroxygruppe.

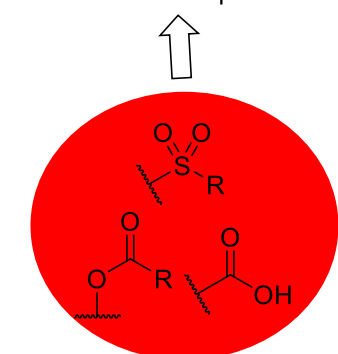
Zusammenfassend ist festzuhalten, dass verschiedene Derivatisierungen an der Biarylalkylcarbonsäurestruktur durchgeführt und die entstandenen Derivate *in vitro* an adulten Schistosomen getestet wurden. Hierdurch konnten wichtige Struktur-Wirkungs-Beziehungen ermittelt werden.

Die adressierten Derivatisierungspunkte beinhalteten:

- Derivatisierung der Carbonsäurefunktion durch die Synthese von Carbonsäureamiden (**Abbildung 138**, gelb eingekreist)
- Derivatisierung der Alkylkette am Thiophen durch die Reduktion der Keto-Carbonylgruppe, die Darstellung von Pentadien- und Benzoesäure-Derivaten und die Darstellung von Hydrazonen (**Abbildung 138**, grün eingekreist)
- Austausch des Thiophens durch ein Oxazol, Thiazol und Furan (**Abbildung 138**, blau eingekreist), sowie
- Derivatisierung der Hydroxygruppe durch Darstellung von Sulfonsäure- und Carbonsäureestern (**Abbildung 138**, rot eingekreist)

Derivatisierung der phenolischen OH-Gruppe

gesteigerte Aktivität
aktiv bis 10 μM

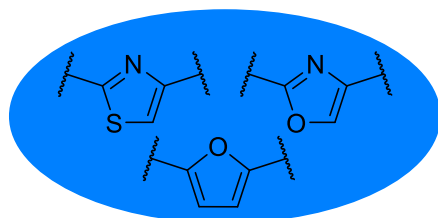


wird nicht toleriert



44

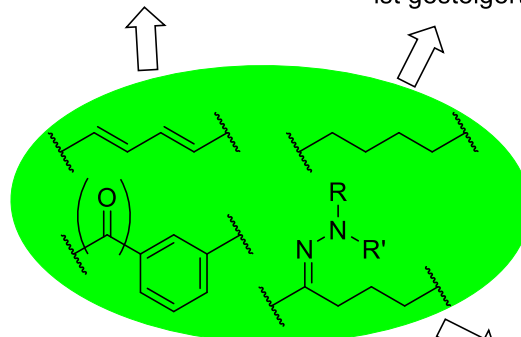
Austausch des Thiophenrings:
wird nicht toleriert



Derivatisierung der Alkylkette am Thiophen (Linker):

wird bei bestimmten
Amiden toleriert

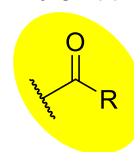
Aktivität ohne Keto-
Carbonylgruppe
ist gesteigert



wird nur mit Keto-
Carbonylgruppe
toleriert

Nur wirksam wenn:
R = Phenyl
R' = H

Derivatisierung der Carboxylgruppe:



Thioamide werden
nicht toleriert

Unwirksam wenn:
R = Alkyl,
Aminosäuren
Piperidin,

Wirksam wenn:
R = Piperazyl
Morpholino,
Thiomorpholino

Identifizierung der **drei Besten**
Carbonsäureamide:

R = Morpholino,
Thiomorpholino,
Methylsulfonylpiperazinyl

Abbildung 138: Etablierte Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Substanzklasse der Biarylalkylcarbonsäuren.

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass die Keto-Carbonylgruppe keine essenzielle Rolle bei der antischistosomalen Aktivität gespielt hat, da sie in den meisten Fällen die biologische Aktivität sogar negativ beeinflusste. Ferner ist festzustellen, dass die Derivatisierung der phenolischen OH-Gruppe zu einer sehr

vielversprechenden Substanz geführt hat: dem unsubstituierten Sulfonsäureester **Schl36240**. Dieser weist eine sehr gute Aktivität bis zu 10 μM auf. Daher wäre eine weitere Derivatisierung der phenolischen OH-Gruppe, beispielsweise durch Screening verschiedener Substituenten am Phenylsulfonylring oder die Einführung eines Piperazinringes in dieser Position, denkbar. Zudem wurden durch Kondensation von Hydrazinen mit der Ketocarbonylgruppe weitere sehr aktive Substanzen erhalten, sodass auch hier ein breiteres Screening sinnvoll erscheint. Ein Austausch der sauren Carboxyl-Gruppe durch eine basische Gruppe (z.B. ein Amin) wäre ebenfalls interessant. Die Synthese wurde im Rahmen dieser Promotion ausprobiert, jedoch konnten keine optimalen Bedingungen für den Erhalt des Produkts gefunden werden. Daher sollte die Synthese des Produkts nochmals aufgenommen werden, weil viele weitere Derivatisierungsmöglichkeiten geschaffen werden könnten.

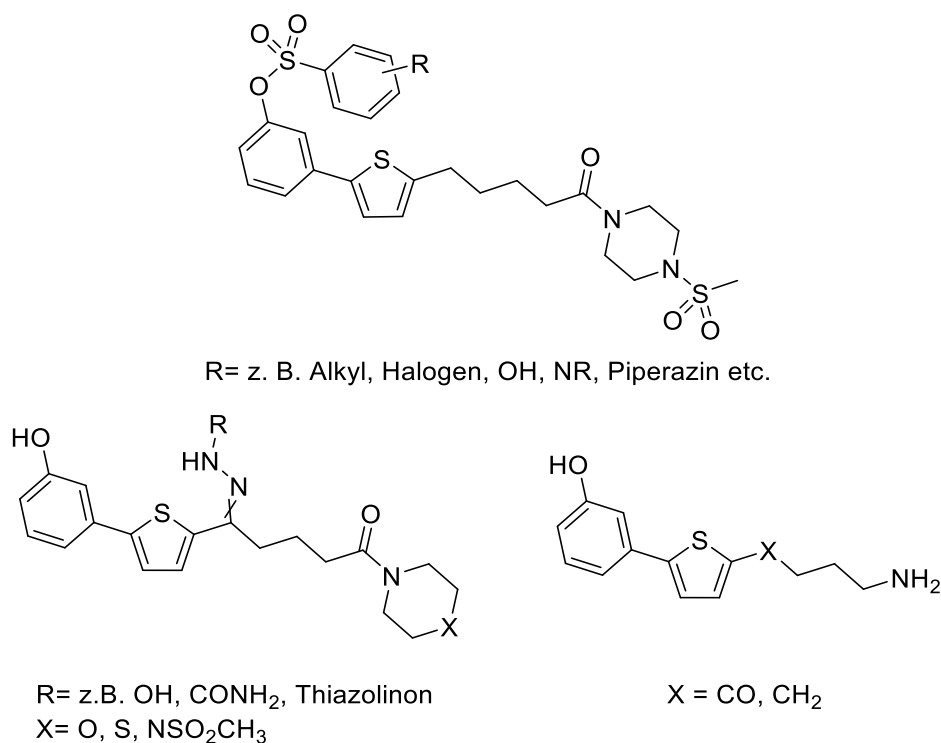


Abbildung 139: Mögliche fortführende Derivatisierungsmöglichkeiten.

Als Nebenprojekt wurde die antischistosomale Aktivität der Ebselen-Substanzklasse untersucht. Ziel war es, sich zunächst mit der Chemie des Selens vertraut zu machen und die Synthese von Ebselen-Derivaten zu etablieren. Die Darstellung einiger Derivate sollte anschließend zur Testung auf biologische Aktivität führen. Im Rahmen dieser Promotion wurden sieben Ebselen-Derivate dargestellt. Diese zeichneten sich durch hohe antischistosomale Aktivität aus und bieten sich daher als neue

antischistosomale Substanzklasse an. Von den sieben Derivaten waren vier bei einer Substanzkonzentration von 25 μM und eines (das Dimethylhydrazid **Schl36188**) sogar bis zu 5 μM wirksam (Kapitel 4.9, S.176). Bis 10 μM wirkte diese Substanz letal auf die Schistosomen. PZQ ist in dem verwendeten Assay ebenfalls bis zu 5 μM wirksam. Es wurde somit nicht nur die Synthese der Ebselen-Derivate erfolgreich etabliert, sondern auch eine sehr vielversprechende Substanzklasse identifiziert, die bezüglich ihrer konzentrationsabhängigen Aktivität gegenüber dem Standard PZQ unter *in vitro*-Bedingungen vergleichbar ist.

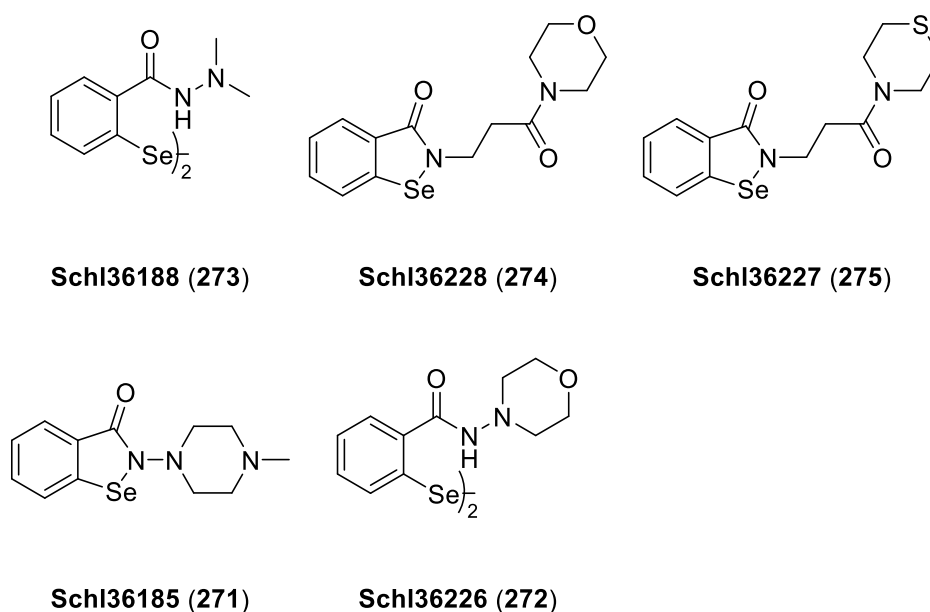


Abbildung 140: Antischistosomal wirksame Ebselen-Derivate.

Darüber hinaus brachte die Derivatisierung vier weitere Substanzen mit guter antischistosomal Aktivität (25 μM) hervor. Fünf dieser Derivate wurden in Bezug auf ihr neuroprotektives Potenzial im AK CULMSEE untersucht, wobei dieser Substanzklasse neben der antischistosomal Aktivität zusätzlich potente neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben werden konnten. Auch in dieser Hinsicht konnte insbesondere das *N,N*-Dimethylhydrazid **Schl36188** mit einem niedrigen EC_{50} -Wert von 247 nM überzeugen (Kapitel 4.9.3, S.195). Das Thiomorpholin- (**Schl36227**) und das Morpholin-Derivat (**Schl36228**) zeigten eine Protektion zwischen 5 μM und 10 μM . Auf Basis dieser Ergebnisse sollten die beiden fehlenden Ebselen-Derivate **Schl36185** und **Schl36226** ebenfalls noch hinsichtlich ihres neuroprotektiven Potenzials getestet werden.

Diese Ergebnisse stellen eindrucksvoll unter Beweis, dass die Ebselen-Substanzklasse in zwei verschiedenen Indikationen (gegen Schistosomiasis und als Neuroprotektiva) vielversprechend ist und daher eine gründliche Erforschung dieser Substanzklasse sinnvoll erscheint.

6. Experimenteller Teil

6.1. Allgemeine Anmerkungen

NMR-Spektroskopie

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden von der NMR-Abteilung des Fachbereichs Pharmazie der Philipps-Universität Marburg an einem NMR-Gerät der Firma *Jeol* vom Typ ECX400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) oder ECA500 (^1H : 500 MHz, ^{13}C : 125 MHz) in handelsüblichen deuterierten Lösungsmitteln gemessen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in der Einheit ppm angegeben. Als Referenz wurde bei allen ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren das jeweilige Lösungsmittelsignal verwendet (CDCl_3 ^1H : $\delta = 7.26$ ppm; CDCl_3 ^{13}C : $\delta = 77.2$ ppm, DMSO-D_6 ^1H : $\delta = 2.50$ ppm; DMSO-D_6 ^{13}C : $\delta = 39.52$ ppm; Aceton-D_6 ^1H : $\delta = 2.05$ ppm). Die entsprechenden Kopplungskonstanten J werden in der Einheit Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet:

<i>s</i>	Singulett
<i>brs</i>	Breites singulet
<i>d</i>	Dublett
<i>dd</i>	Dublett vom Dublett
<i>ddd</i>	Dublett vom Dublett vom Dublett
<i>dq</i>	Dublett von Quartett
<i>t</i>	Triplett
<i>q</i>	Quartett
<i>quin</i>	Quintett
<i>m</i>	Multiplett

Die Bearbeitung der Spektren erfolgte mit der Software Delta 5.0.4.4 der Firma *Jeol Inc.*

Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Messungen erfolgten in der Abteilung für Massenspektrometrie des Fachbereichs Pharmazie oder im Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg. Die ESI-Spektren (*Electron Spray Ionisation*: ESI+ oder ESI-) im Fachbereich Pharmazie wurden mit einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Spektrometer mit EBE-Geometrie vom Typ AutoSpec der Firma *Micromass* gemessen. Für die Messung wurden die Proben in Methanol gelöst. Die ESI-Spektren, die im Fachbereich Chemie gemessen wurden, wurden mit einem Hybridmassenspektrometer vom Typ Finnigan LTQ-FT der Firma *Thermo Fisher Scientific* gemessen. Hierfür wurden die Proben in reiner Form abgegeben. Die methanolische Lösung wurde vor Ort vom Fachpersonal hergestellt. Die ermittelten Ionenmassen sind als Masse/Ladungs-Verhältnis (m/z) mit der Einheit [u] angegeben und auf ganze Zahlen gerundet. Die Signalintensitäten sind in Prozent auf das intensivste Signal bezogen.

Chromatographie

Die Dünnschichtchromatographie zur Ermittlung des Reaktionsfortschritts wurde mit Kieselgel-beschichteten Aluminiumplatten (Alugram SIL G/UV₂₅₄) der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt. Die Auswertung der Dünnschichtchromatographie erfolgte mithilfe einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm). Eine *flash*-Chromatographie wurde zur Reinigung der Rohprodukte verwendet. Hierzu wurde Kieselgel 60 mit einer Korngröße von 40-63 μm der Firma *Macherey-Nagel* verwendet.

Für einige Produkte wurde zur Ermittlung der Reinheit eine analytische RP-HPLC der Firma *Hitachi* (Hitachi Primaide-Anlage; Hitachi Europe GmbH, Düsseldorf, Deutschland) verwendet. Diese besteht aus einem Hitachi Primaide 1110 Pumpenkopf, 1210 Autoinjektor, 1310 Säulenofen, 1430 Diodenarray-Detektor und ist mit einer C18-Trennsäule (Nucleodur, 5 μM , 100 Å, 4.6 mm x 250 mm) der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* (Düren, Deutschland) ausgestattet. Die Auswertung erfolgte mittels der EZChrom Elite Software. Als Laufmittel wurde bei der analytischen RP-HPLC ein Wasser-Acetonitril-Gradient (Laufmittel A: 0.1% TFA in Reinstwasser; Laufmittel B: 0.1% TFA in Acetonitril) mit einem linearen Anstieg von 1% des Laufmittels B pro Minute bei einer Flussrate von 1 mL/min verwendet. Die Detektion

erfolgte bei den Wellenlängen 220 nm und 254 nm. Durch Integration der Signale konnte die Reinheit als Angabe in Flächenprozent angegeben werden.

Zur Reinigung mittels präparativer RP-HPLC wurde eine HPLC des Typs Variant von *Agilent Technologies, Inc.* (Santa Clara, CA, USA) verwendet. Die HPLC ist mit zwei Varian Prep Star Pumpen des Modells 218, einem Varian Pro Star des Modells 320 und einem Varian Fraktionskollektor des Modells 701 ausgestattet. Als stationäre Phase wurde eine C18-RP-Säule der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* (Düren, Deutschland) mit den Maßen 5 μM , 100 Å, 32 mm x 250 mm (Nucleosil) verwendet. Es wurde hier ebenfalls ein Wasser-Acetonitril-Gemisch als Laufmittel verwendet.

Lyophilisierung

Die Verbindungen wurden in Reinstwasser gelöst und an einer Gefriertrocknungsanlage des Typs Alpha 2-4 LDplus der Firma *Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH* (Osterode am Harz, Deutschland) lyophilisiert und als TFA-Salze erhalten.

Chemikalien und Reaktionen

Alle verwendeten Chemikalien wurden bei den Firmen *Sigma Aldrich*, *Acros*, *abcr*, *chempur*, *Carbolution chemicals* oder *TCI* kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung verwendet. Die meisten verwendeten Lösungsmittel konnten in *p.a.*-Qualität oder wasserfrei kommerziell erworben werden und wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Aceton, Ethanol, Tetrahydrofuran und 1,4-Dioxan wurden vor der Verwendung destilliert. Reaktionen, die feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlich waren, wurden in ausgeheizten Stickstoffkolben unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Lösungsmittel wurden bei solchen Reaktionen durch Septen mittels Spritzen und Kanülen überführt. Feststoffe wurden unter Argon-Gegenstrom in den Kolben überführt.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden mit einem Spektrometer des Typs *Alpha-P ATR-FTIR* der Firma Bruker aufgenommen. Die Lagen der charakteristischen Banden werden in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben und sind gekennzeichnet mit:

<i>vs</i>	sehr stark (<i>very strong</i>): ab ca. 75% der Transmissionsintensität
<i>s</i>	stark (<i>strong</i>): von ca. 50-75% der Transmissionsintensität
<i>m</i>	mittel (<i>medium</i>): von ca. 25-50% der Transmissionsintensität
<i>w</i>	schwach (<i>weak</i>): bis ca. 25% der Transmissionsintensität

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden mithilfe des Schmelzpunktgerätes (Typ Mel-Temp® II) der Firma *Laboratory Devices Inc., USA* ermittelt.

Weitere Erläuterungen zu den Verbindungen

Alle im Experimententeil beschriebenen Verbindungen, die mit einer **Schl32**-Nummer beginnen, wurden erstmals in der Dissertation von P. MÄDER^[194] beschrieben.

Die Verbindungen **Schl36007**, **Schl36008**, **Schl336027**, **Schl36037** und **Schl36051-Schl36054** wurden erstmals in meiner Masterarbeit^[199] beschrieben.

Die Verbindung **Schl36121**, auch Ebselen genannt, wurde nach der in der Literatur beschriebenen Methode von KUMAR^[218] dargestellt und die erhaltenen Signale im NMR-Spektrum mit denen in der Literatur beschriebenen Signale verglichen.

Die Verbindung **Schl36187** wurde nach der in der Literatur beschriebenen Methode von WESSJOHANN^[221] dargestellt und die erhaltenen Signale im NMR-Spektrum mit denen in der Literatur beschriebenen Signale verglichen.

6.2. *In vitro*-Assay zur Bestimmung der antischistosomalen Aktivität

Die *in vitro* Testung wurde an der Justus-Liebig-Universität Gießen in der Arbeitsgruppe GREVELDING *et al.* durchgeführt. Alle Tierversuche wurden vom Regierungspräsidium Gießen (V54-19 c 20/15 h 02 Gl 18/10 – Nr. A1/2014 und V54-19 c 20/15 h 02 Gl 18/10 – Nr. 26/2018) genehmigt und stehen in Übereinstimmung mit der Europäischen Konvention zum Schutz von Wirbeltieren für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke (ETS 123; überarbeiteter Anhang A) sind. Zunächst wurden Süßwasserschnecken mit Miracidien infiziert. Zerkarien wurden nach 30 Tagen aus infizierten Schnecken gewonnen. Anschließend wurden Goldhamster (*Mesocricetus auratus*), welche den Endwirt darstellen, mit den gewonnenen Zerkarien infiziert. 46 Tage wurden adulte Schistosomenpärchen durch hepatoportale Perfusion erhalten. Für *in vitro*-Experimente wurden je 20 Paare in 60 mm Petrischalen überführt und für 24 h bei 37 °C und 5 % CO₂ gehalten. Die Petrischalen wurden mit M199 Medium (*Gibco*), 10 % NCS (*Sigma Aldrich*), 1 % HEPES (*Roth*; [1 M]) und 1 % ABAM (*GE Healthcare*; 10 000 Einheiten Penicillin, 10 mg Streptomycin und 25 mg Amphotericin B pro mL) befüllt. Für die *in vitro*-Testung wurden 6-Well-Platten mit jeweils 5 mL Medium und den angegebenen Additiven befüllt. Zudem wurden die zu testenden Substanzen in DMSO (*Sigma Aldrich*) gelöst und in einer entsprechenden Konzentration hinzugegeben. Anschließend wurden pro Well zehn Wurmpaare in die Wells überführt. Die Substanzen wurden in folgenden Konzentrationen getestet: 25 µM, 15 µM, 10 µM, 5 µM und 2.5 µM. PZQ wurde als Positiv- ([5 µM]) und DMSO ([25 µM]) als Negativkontrolle verwendet. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich auf 72 h, wobei das Medium und Substanz alle 24 h erneuert wurden. Dazu wurde, ein neues Well vorbereitet und die Würmer dorthin per Pinzette vorsichtig übertragen. Alle 24 h wurden die Würmer im Lichtmikroskop in Hinblick auf Paarungsstabilität, Vitalität, Motilität, Eiproduktion und weitere Phänotypen untersucht.

6.3. Arbeitsvorschriften

6.3.1. AAV1: Suzuki-Kupplung

Methode A^[194]

In einem Einhalskolben wurden die Arylkomponente (1.0 eq.), Boronsäure (1.2 eq.) und K_3PO_4 (2.0 eq.) in EtOH oder EtOH/H₂O 2:1-Gemisch bei RT suspendiert. Nach fünf Minuten wurden $Pd(OAc)_2$ (2 mol%) und TBAB (5 mol%) (falls in der Substanzbeschreibung angegeben) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts wurde die gewünschte Verbindung erhalten.

Methode B^[223]

Die Reaktion wurde unter Inertgasatmosphäre durchgeführt. In einem Schutzgaskolben wurden das entsprechende Arylbromid (1.0 eq) und die Boronsäure (1.1 eq) in demin. H₂O suspendiert, $Pd(OAc)_2$ (1 mol%) hinzugegeben und fünf Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurden KOH-Plätzchen (3.0 eq.) dem Reaktionsgemisch hinzugefügt und das Gemisch über Nacht auf 75 °C erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch mit konz. HCl auf pH = 1 gebracht und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mit einem geeigneten Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel.

Methode C

In einem Einhalskolben wurde das entsprechende Arylbromid (1.0 eq.) in EtOH gelöst und 3-Hydroxyphenylboronsäure (1.2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mol%) und *rac*-Binap (20 mol%) hinzugegeben. Nachdem KOH (3.0 eq.) hinzugegeben wurde, wurde das Gemisch über Nacht auf 80 °C erhitzt. Das Gemisch wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

6.3.2. AAV2: FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung^[200]

In einem Schutzgaskolben wurde die entsprechende Arylkomponente (1.0 eq.) in trockenem DCM gelöst, das entsprechende Anhydrid (1.0 eq.) hinzugegeben und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Nachdem das Gemisch fünf Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde, wurde wasserfreies AlCl_3 (2.2 eq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch fünf Stunden bei 0 °C und über Nacht bei RT gerührt. Es wurde die 1-1.5-fache Menge (bezogen auf DCM) 10 %ige wässrige HCl hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 M Natronlauge extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl auf pH = 1 gebracht. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit demin. H_2O gewaschen und zuletzt im Hochvakuum getrocknet.

6.3.3. AAV3: WOLFF-KISHNER-Reduktion^[194]

In einem Einhalskolben wurden die Ketocarbonsäure (1.0 eq.) und KOH (4.0 eq.) in Diethylenglycol (4 mL/mmol Carbonylcarbonsäure) gelöst. Anschließend wurde $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.0 eq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sieben Stunden bei 180 °C gerührt, anschließend auf RT abgekühlt und die fünffache Menge demin. H_2O zugegeben. Die wässrige Phase wurde einmal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 10 %iger HCl auf pH = 1 eingestellt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit 1 M Natronlauge extrahiert und die wässrige Phase mit konz. HCl auf pH = 1 gebracht. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit demin. H_2O gewaschen und getrocknet.

6.3.4. AAV4: Amidkupplung

Aus der Carbonsäure:

Methode A (in modifizierter Form)^[224]:

In einem Einhalskolben wurde die entsprechende Aminkomponente (1.0 eq.) in DCM verdünnt bzw. gelöst und anschließend die entsprechende Carbonsäure (1.0 eq.) und NEt_3 (2.0-3.0 eq.) hinzugegeben. Nach fünf Minuten Rühren bei RT wurde das Gemisch auf 0 °C gekühlt, EDC•HCl (1.5 eq.) und HOBt (1.5 eq.) hinzugefügt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt

und das Rohprodukt ohne wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem geeigneten Laufmittel gereinigt.

Methode B^[225]

In einem Einhalskolben wurde die entsprechende Carbonsäure (1.0 eq.) in Toluol suspendiert und anschließend langsam Thionylchlorid (1.5 eq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Stunden bei 114 °C gerührt. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt worden war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das entstandene Säurechlorid wurde in THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde langsam konz. NH₃ hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit Wasser aufgenommen. Der entstandene Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Methode C:

In einem Einhalskolben wurde die entsprechende Säure (1.0 eq.) vorgelegt und in DCM (2 mL/mmol) gelöst. Oxalylchlorid (1.5 eq.) und DMF (kat. Mengen) wurden hinzugegeben und 2 h bei RT gerührt. Die flüchtigen Komponenten wurden anschließend unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit einer Lösung von NEt₃ (1.5 eq.) und der Aminkomponente (1.5 eq.) in DCM (2 mL/mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit DCM verdünnt, mit 1 M HCl und ges. NaHCO₃ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem geeigneten Laufmittel gereinigt.

Aus dem Säurechlorid:

Methode D:

Das entsprechende Säurechlorid (1.1 eq.) und das Amin (1.0 eq.) wurden in einem Einhalskolben in DCM (2.3 mL/mmol) gelöst/verdünnt und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. NEt₃ (1.5 eq.) wurde langsam bei 0 °C hinzugegeben und das Gemisch über

Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 M HCl gestoppt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die org. Phasen über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

6.3.5. AAV5: Benzyl-Entschützung

In einem Schlenkkolben wurde die Benzyl-geschützte Verbindung (1.0 eq.) vorgelegt und in MeOH gelöst. Anschließend wurde Pd/C (10 mol%) hinzugegeben und das Gemisch bei RT für 12 h unter H_2 -Atmosphäre gerührt. Die Suspension wurde zentrifugiert und das Lösungsmittel abdekantiert. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

6.3.6. AAV6: Darstellung von Thioamiden

Methode A^[212]

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre das Carbonsäureamid (1.0 eq.) und das LAWESSONS Reagenz (1.2 eq.) vorgelegt und in THF bei RT gelöst. Das Gemisch wurde drei Stunden bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und die organische Phase einmal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

Methode B (in modifizierter Form):^[226]

Unter Schutzgasatmosphäre wurden das Carbonsäureamid (1.0 eq.) und das LAWESSONS-Reagenz (0.7 eq.) in 1,4-Dioxan gelöst und bei 100 °C drei Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc und H_2O aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über

wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts wurde das gewünschte Produkt erhalten.

6.3.7. AAV7: Verseifung von Carbonsäureestern

Methode A^[209]

In einem Einhalskolben wurde der entsprechende Carbonsäureester (1.0 eq.) in MeOH suspendiert und KOH (3.0 eq.) hinzugegeben. Anschließend wurde das Gemisch 24 h bei 35 °C gerührt. Durch die Zugabe von demin. H_2O wurde die Reaktion gestoppt und die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit konz. HCl auf pH = 1 gebracht und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Der Feststoff wurde mit demin. H_2O gewaschen und anschließend getrocknet.

Methode B

In einem Einhalskolben wurde der Carbonsäureester in EtOH (2 mL/mmol) suspendiert und 2 M wässrige NaOH-Lösung (2 mL/mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h auf 110 °C erhitzt und anschließend mit demin. H_2O versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und mit 6 M HCl auf pH = 1 gebracht. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit H_2O gewaschen.

6.3.8. AAV8: Dehydratisierung von Carbonsäureamiden zu Nitrilen^[205]

Das entsprechende Carbonsäureamid (1.0 eq) und NEt_3 (2.0 eq) wurden unter Schutzgasatmosphäre in trockenem DCM (3 mL/mmol) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Es wurde langsam Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA, 1.2 eq) hinzugegeben und 1.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und weitere 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10%iger Na_2CO_3 -Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

6.3.9. AAV9: Kupplung der Diselenide mit Aminen und Hydrazinen^[220]

Die Selenverbindung (1.0 eq.) wurde mit Thionylchlorid (2.5-10 mL/mmol) und katalytische Mengen DMF in einem Kolben vorgelegt und 3 h bei 85 °C erhitzt. Alle flüchtigen Komponenten wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand (in MeCN verdünnt) langsam zu einer gerührten Lösung des Hydrazins/Amins in MeCN bei 0 °C hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und 18 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

6.3.10. AAV10: Entschützung von Boc-Verbindungen (in modifizierter Form)^[224]

Die Boc-geschützte Verbindung (1.0 eq.) wurde in einem Kolben vorgelegt und in 1,4-Dioxan (6 mL/mmol) gelöst. 4 M HCl in 1,4-Dioxan (6 mL/mmol) wurde hinzugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit 1,4-Dioxan gewaschen und getrocknet.

6.3.11. AAV11: Darstellung eines Tetrazols aus Nitril-Verbindungen^[227]

Die entsprechende Nitrilverbindung (1.0 eq), $\text{NEt}_2 \cdot \text{HCl}$ (3.0 eq) und NaN_3 (3.0 eq.) wurden in einem Kolben vorgelegt und in DMF (2.5 mL/mmol) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 130 °C in der Mikrowelle (mit Kühlung) gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in EtOAc aufgenommen und 6 M HCl hinzugegeben. Die organische Phase wurde zunächst mit 2 M HCl und anschließend mit 1 M NaOH-Lsg. gewaschen. Die basische wässrige Phase wurde mit 6 M HCl auf pH = 1 gebracht und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt.

6.3.12. AAV12: Darstellung der Hydrazone**Methode A^[228]:**

Die entsprechende Keto-Verbindung (1.0 eq.) wurde in Diethylether (1.7 mL/mmol) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde das Hydrazin (1.3 eq.) hinzugegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Das Gemisch wurde daraufhin auf RT erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz des Edukts gerührt (DC-Kontrolle). Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter verminderten Druck eingeeengt bis das gewünschte Produkt ausfiel. Der Feststoff wurde abgesaugt und mit etwas kaltem Diethylether gewaschen.

Methode B:

Die entsprechende Keto-Verbindung (1.0 eq.) wurde in Toluol und EtOH (1:1) gelöst und das entsprechende Hydrazin (1.4 eq.) und wasserfreies MgSO₄ hinzugegeben. Das Gemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle) auf 78 °C erhitzt. Das Rohprodukt wurde filtriert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Methode C (in modifizierter Form):^[229]

Die entsprechende Keto-Verbindung (1.0 eq.) und das entsprechende Hydrazin (3.0 eq.) wurden in THF (0.3 mL/mmol) suspendiert und eine Stunde bei 300 W und 100 °C in der Mikrowelle gerührt. Die entstandene Lösung wurde anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

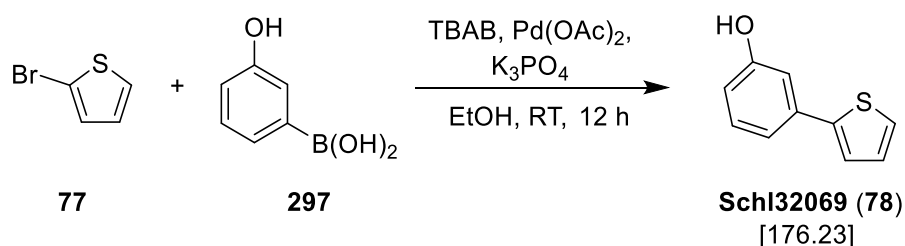
6.3.13. AAV13: Kupplung der Sulfonyl- oder Benzoylchloride mit Phenolen^[230]

Das entsprechende Phenol-Derivat (1.0 eq.) wurde mit dem entsprechenden Sulfonyl- oder Benzoylchlorid (2.0 eq.) in DCM (20 mL/mmol) gelöst/suspendiert. Anschließend wurden NEt₃ (5.0 eq.) und DMAP (0.1 eq.) hinzugegeben und das Gemisch bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von DCM verdünnt und die organische Phase dreimal mit H₂O gewaschen. Das Lösungsmittel der organischen

Phase wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

6.4. Synthese der Carbonsäurederivate

Darstellung von 3-Thiophen-2-ylphenol (Schl32069; 78)



Nach **AAV1**, **Methode A** aus 2-Bromthiophen (**77**, 2.42 mL, 25.0 mmol, 1.0 eq.), 3-Hydroxyphenylboronsäure (**297**, 4.14 g, 30.0 mmol, 1.2 eq.), K_3PO_4 (10.61 g, 50.0 mmol, 2.0 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (112 mg, 0.50 mmol, 2.0 mol%) und TBAB (403 mg, 1.2 mmol, 5.0 mol%) in 125 mL EtOH. Durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan:EtOAc 6:1 + 0.1% Ameisensäure) wurden 2.73 g (15.5 mmol, 62 %) des gewünschten Produkts **Schl32069** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (Cyclohexan:EtOAc 6:1).

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 400 MHz), δ [ppm] = 7.31-7.20 (m, 4H, Phenol-CH), 7.11-7.07 (m, 2H, Thiophen-H), 6.78-6.75 (m, 1H, Thiophen-H).

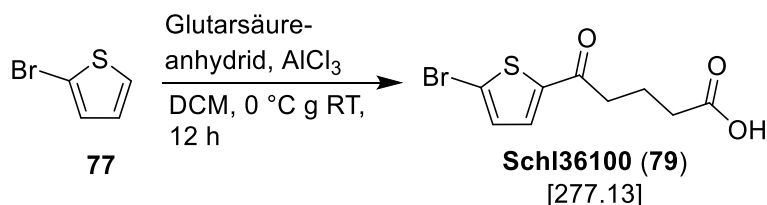
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 100 MHz), δ [ppm] = 155.9 (1C, Phenyl-C), 144.0 (1C, Phenyl-C), 136.1 (1C, Thiophen-C), 130.3 (1C, Thiophen-C), 128.1 (1C, Phenyl-C), 125.1 (1C, Thiophen-C), 123.5 (1C, Thiophen-C), 118.8 (1C, Phenyl-C), 114.6 (1C, Phenyl-C), 112.9 (1C, Phenyl-C).

MS (ESI-): m/z (%) = 175 (5, $[\text{M-H}]^-$), 351 (25, $[2\text{M-H}]^-$).

HRMS (ESI-): m/z für M-H ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{OS}$):

ber.: 175.0223

gef.: 175.0223.

Darstellung von 5-(5-Bromthiophen-2-yl)-5-oxopentansäure (Schl36100; 79)

Nach **AAV2** aus 2-Bromthiophen (**77**, 1.00 g, 6.13 mmol, 1.0 eq.), Glutarsäureanhydrid (0.70 g, 6.13 mmol, 1.0 eq.), AlCl₃ (1.80 g, 13.5 mmol, 2.2 eq.) in trockenem DCM (40 mL). Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet. Es wurden 1.50 g (5.44 mmol, 89 %) des gewünschten Produkts **Schl36100** als rosa Feststoff erhalten.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.03 (s, 1H, COOH), 7.78 (d, ³J = 4.1 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.39 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, Thiophen-CH), 2.95 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, CO-CH₂), 2.28 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.81 (quin, ³J = 7.3 Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.2 (1C, CO), 174.2 (1C, COOH), 145.4 (1C, Thiophen-C), 134.0 (1C, Thiophen-C), 132.4 (1C, Thiophen-C), 121.6 (1C, Thiophen-C), 36.9 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 32.7 (1C, CO-CH₂), 19.4 (1C, CO-CH₂-CH₂).

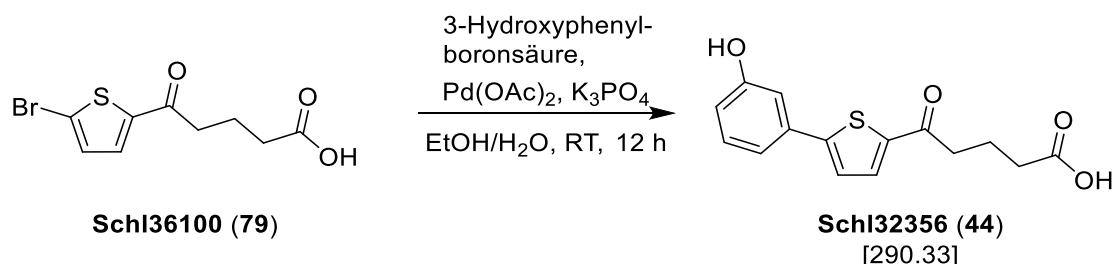
MS (ESI+): m/z (%) = 277 (10, [M+H]⁺), 294 (100, [M+NH₄]⁺).

HRMS (ESI-): m/z für M-H (C₉H₈O₃SBr):

ber.: 274.9383

gef.: 274.9374.

Synthese von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentansäure (Schl32-356; 44)



Nach **AAV1**, **Methode A** aus **Schl36100** (5.38 g, 19.5 mmol, 1.0 eq.), 3-Hydroxyphenylboronsäure (**297**, 3.23 g, 23.4 mmol, 1.2 eq.), K_3PO_4 (8.28 g, 39.0 mmol, 2.0 eq.) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (87.6 mg, 0.39 mmol, 2 mol%) in EtOH/ H_2O 2:1 (96 mL). Die in der **AAV1**, **Methode A** beschriebene Aufarbeitung wurde wie folgt modifiziert: Das Reaktionsgemisch wurde mit 1M HCl (25 mL) versetzt und mit EtOAc (3x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde mehrmals mit 1M NaOH-Lösung (25 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit konz. HCl auf pH=1 gebracht. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit EtOH gewaschen. Es wurden 5.00 g (17.2 mmol, 88 %) des gewünschten Produkts **Schl32356** als beigebrauner Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (Cyclohexan:EtOAc 1+1 + 0.1% Ameisensäure).

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 12.03 (s, 1H, COOH), 9.73 (s, 1H, OH), 7.91 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenol-CH), 7.19 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 7.11 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.81 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 2.99 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO- CH_2), 2.31 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, COOH- CH_2), 1.85 (quin, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, COOH- CH_2 - CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 192.5 (1C, CO), 174.1 (1C, COOH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.1 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Phenyl-C), 133.8 (1C, Thiophen-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 37.2 (1C,

COOH-CH₂), 32.8 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 19.6 (1C, COOH-CH₂-CH₂).

MS (ESI+): m/z (%) = 291 (100, [M+H]⁺).

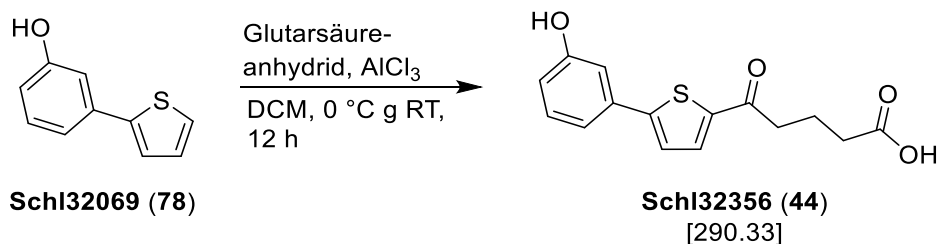
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₅H₁₅O₄S):

ber.: 291.0686 gef.: 291.0677.

m/z für M+Na (C₁₅H₁₄O₄SNa):

ber.: 313.0505 gef.: 313.0497.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentansäure (Schl32356; 44)



Nach **AAV2** aus **Schl32069** (2.50 g, 14.2 mmol, 1.0 eq.), Glutarsäureanhydrid (1.60 g, 14.2 mmol, 1.0 eq.), AlCl₃ (4.17 g, 31.2 mmol, 2.2 eq.) in trockenem DCM (80 mL). Das Produkt wurde mittels Umkristallisation aus EtOAc/Cyclohexan gereinigt. Es wurden 1.07 g (3.69 mmol, 26 %) des gewünschten Produkts **Schl32356** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.03 (s, 1H, COOH), 9.73 (s, 1H, OH), 7.91 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenol-CH), 7.19 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, Phenol-CH), 7.11 (t, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, Phenol-CH), 6.81 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, Phenol-CH), 2.99 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, CO-CH₂), 2.31 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, COOH-CH₂), 1.85 (quin, ³J = 7.5 Hz, 2H, COOH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.5 (1C, CO), 174.1 (1C, COOH), 157.9 (1C, C-OH), 151.3 (1C, S-C-CO), 142.1 (1C, S-C-Phenol), 134.2 (1C, Phenyl-C), 133.8 (1C, Thiophen-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 37.2 (1C, COOH-CH₂), 32.8 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 19.6 (1C, COOH-CH₂-CH₂).

MS (ESI+): m/z (%) = 291 (100, [M+H]⁺).

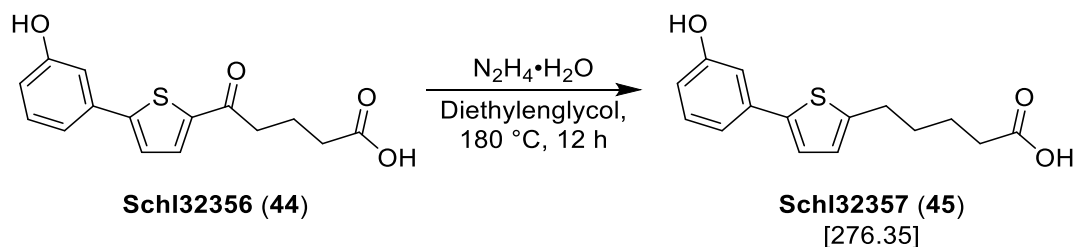
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₅H₁₅O₄S):

ber.: 291.0686 gef.: 291.0677.

m/z für M+Na (C₁₅H₁₄O₄SNa):

ber.: 313.0505 gef.: 313.0497.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentansäure (Schl32357; 45)



Nach **AAV3** aus **Schl32356** (642 mg, 2.21 mmol, 1.0 eq.), $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.43 mL, 8.85 mmol, 4.0 eq.) und KOH (497 mg, 8.58 mmol, 4.0 eq.) in 2-(2-Hydroxyethoxy)ethanol (9 mL). Es wurden 416 mg (1.51 mmol, 68 %) des gewünschten Produkts **Schl32357** als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 11.98 (s, 1H, COOH), 9.49 (s, 1H, OH), 7.22 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 2.79 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl- CH_2), 2.25 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, COOH- CH_2), 1.67-1.53 (m, 4H, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 174.3 (1C, $\underline{\text{COOH}}$), 157.8 (1C, HO- $\underline{\text{C}}$), 144.3 (1C, Thiophen- $\underline{\text{C}}$), 140.9 (1C, Thiophen- $\underline{\text{C}}$), 135.1 (1C, Thiophen- $\underline{\text{C}}$), 130.0 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 125.6 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 123.0 (1C, Thiophen- $\underline{\text{C}}$), 115.8 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 114.3 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 111.7 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 33.3 (1C, COOH- $\underline{\text{CH}_2}$), 30.5 (1C, Thiophenyl- $\underline{\text{CH}_2}$), 29.1 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}$), 23.9 (1C, COOH- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}$).

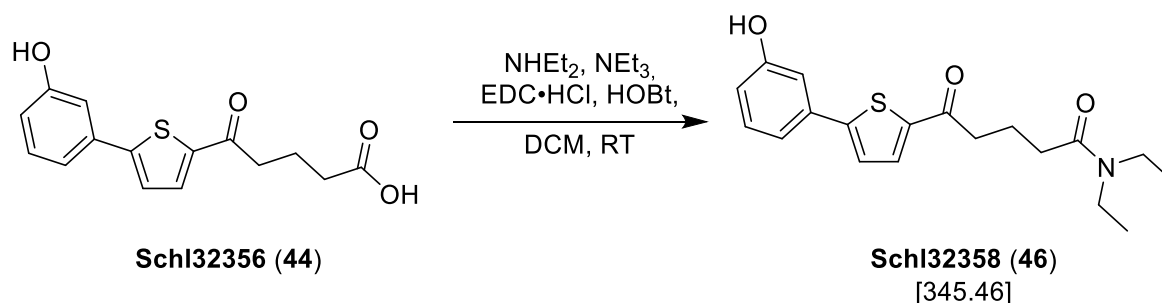
MS (ESI+): m/z (%) = 277 (75, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 294 (100, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 299 (20, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SNa}$):

ber.: 299.0712

gef.: 299.0709.

Darstellung von *N,N*-Diethyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanamid (Schl32358; 46)



Nach **AAV4, Methode A** aus Diethylamin (0.14 mL, 1.38 mmol, 1.0 eq.), **Schl32356** (400 mg, 1.38 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.38 mL, 2.76 mmol, 2.0 eq.), EDC·HCl (397 mg, 2.07 mmol, 1.5 eq.) und HOBt (279 mg, 2.07 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:3). Es wurden 177 mg (0.51 mmol, 37 %) des gewünschten Produkts **Schl32358** als farbloser Feststoff erhalten.

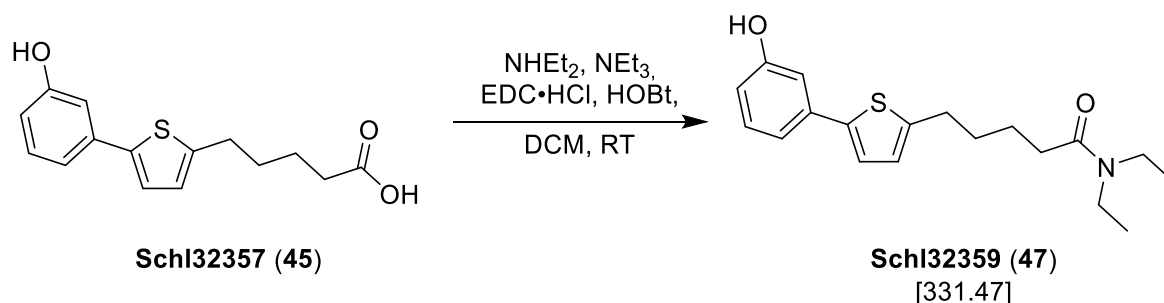
DC: $R_f = 0.21$ (Cyclohexan:EtOAc 1:3).

¹H-NMR: (CDCl₃, 400 MHz), δ [ppm] = 7.60 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26-7.11 (m, 4H, Phenol-CH), 6.92-6.89 (m, 1H, Thiophen-CH), 3.41-3.33 (m, 4H, N-CH₂), 2.99 (t, 2H, $^3J = 7.0$ Hz, CO-CH₂), 2.48 (t, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.13-2.10 (m, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.19-1.12 (m, 6H, N-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 100 MHz), δ [ppm] = 193.4 (1C, CO), 172.5 (1C, CONEt₂), 157.5 (1C, Phenol-C), 153.0 (1C, Thiophen-C), 142.3 (1C, Thiophen-C), 134.5 (1C, Phenol-C), 133.7 (1C, Thiophen-C), 130.3 (1C, Phenol-C), 124.2 (1C, Thiophen-C), 117.9 (1C, Phenol-C), 116.6 (1C, Phenol-C), 113.4 (1C, Phenol-C), 42.5 (1C, N-CH₂), 40.7 (1C, N-CH₂), 38.1 (1C, CO-CH₂), 32.1 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.6 (1C, CO-CH₂-CH₂), 14.3 (1C, CH₃), 13.2 (1C, CH₃).

MS (ESI+): m/z (%) = 364 ([M+H]⁺), 368 ([M+Na]⁺).

Darstellung von *N,N*-Diethyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-pentanamid (Schl32359; 47)



Nach **AAV4, Methode A** aus Diethylamin (0.06 mL, 0.54 mmol, 1.0 eq.), **Schl32357** (150 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.23 mL, 1.62 mmol, 3.0 eq.), EDC·HCl (154 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) und HOBt (109 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 126 mg (0.38 mmol, 70 %) des gewünschten Produkts **Schl32359** als farbloser Feststoff erhalten.

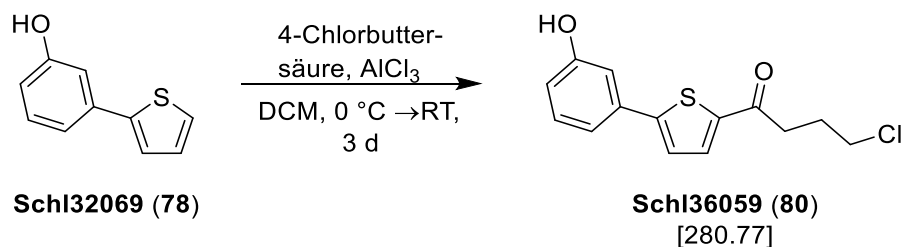
DC: $R_f = 0.31$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, OH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenol-CH), 7.01 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.95 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenol-CH), 3.28-3.22 (m, 4H, N-CH₂), 2.80 (t, 2H, $^3J = 7.2$ Hz, Thiophen-CH₂), 2.29 (t, 2H, $^3J = 7.4$ Hz, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.54 (m, 2H, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂), 1.08 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, N-CH₂-CH₃), 0.99 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, N-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 125 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CONEt₂), 157.7 (1C, Phenol-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.1 (1C, Phenol-C), 130.0 (1C, Thiophen-C), 125.5 (1C, Phenol-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenol-C), 114.3 (1C, Phenol-C), 111.7 (1C, Phenol-C), 41.2 (1C, N-CH₂), 39.2 (1C, N-CH₂), 31.7 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C,

CO-CH₂), 29.3 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂), 24.4 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂), 14.3 (1C, CH₃), 13.1 (1C, CH₃).

Darstellung von 4-Chlor-1-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)butan-1-on (Schl36059; 80)



Nach **AAV2** aus **Schl32069** (1.00 g, 5.70 mmol, 1.0 eq.), 4-Chlorbutanoylchlorid (0.64 mL, 5.70 mmol, 1.0 eq.), AlCl_3 (2.28 g, 17.1 mmol, 2.2 eq.) in trockenem DCM (10 mL). Abweichend von der AAV 2 erfolgte die Reinigung wie folgt: Nachdem die 10% HCl dem Gemisch hinzugegeben wurde, wurde die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 5:1) gereinigt. Es wurden 362 mg (1.29 mmol, 23 %) des gewünschten Produkts **Schl36059** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (Cyclohexan:EtOAc 5:1).

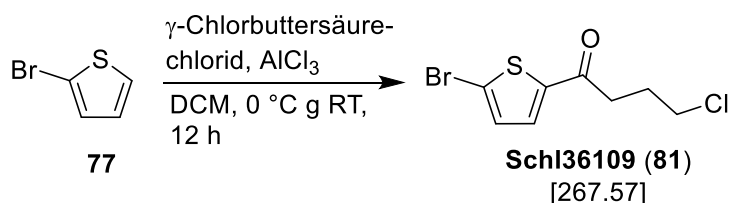
$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, OH), 7.94 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.56 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenol-CH), 7.20-7.18 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenol-CH), 7.11 (s, 1H, Phenol-CH), 6.82 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenol-CH), 3.71 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, CO-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$), 3.11 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CO-CH $_2$), 2.08 (quin, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, CO-CH $_2$ -CH $_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 191.9 (1C, CO), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.5 (1C, Thiophen-C), 141.9 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Thiophen-C), 133.8 (1C, Phenol-C), 130.4 (1C, Phenol-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenol-C), 116.3 (1C, Phenol-C), 112.6 (1C, Phenol-C), 44.7 (1C, Cl-CH $_2$), 35.2 (1C, CO-CH $_2$), 27.1 (1C, CO-CH $_2$ -CH $_2$).

MS (ESI $^+$): m/z (%) = 281 (50, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 298 (100, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für M+H ($C_{14}H_{14}O_2SCl$):
ber.: 281.0398 gef.: 281.0396.
m/z für M+Na ($C_{14}H_{13}ClNaO_2S$):
ber.: 303.0217 gef.: 303.0224.

Darstellung von 1-(5-Bromthiophen-2-yl)-4-chlorbutan-1-on (Schl36109; 81)



Nach **AAV2** aus **77** (2.42 mL, 25.0 mmol, 1.0 eq.), 4-Chlorbutanoylchlorid (2.82 mL, 25.0 mmol, 1.0 eq.), AlCl₃ (7.33 g, 55.0 mmol, 2.2 eq.) in trockenem DCM (100 mL). Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 9:1). Es wurden 6.60 g (24.7 mmol, 99 %) des gewünschten Produkts **Schl36109** als orangene Kristalle erhalten.

DC: $R_f = 0.66$ (Cyclohexan:EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.81 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.40 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 3.69 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 3.08 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.05 (quin, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 191.4 (1C, CO), 145.2 (1C, S-C-CO), 134.1 (1C, Thiophen-CH), 132.4 (1C, Thiophen-CH), 121.7 (1C, S-C-Br), 44.7 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 35.0 (1C, CO-CH₂), 26.9 (1C, CO-CH₂-CH₂).

MS (ESI+): m/z (%) = 267/269 (90/100, [M+H]⁺), 284/286 (25/30, [M+NH₄]⁺), 288 (10, [M+Na]⁺).

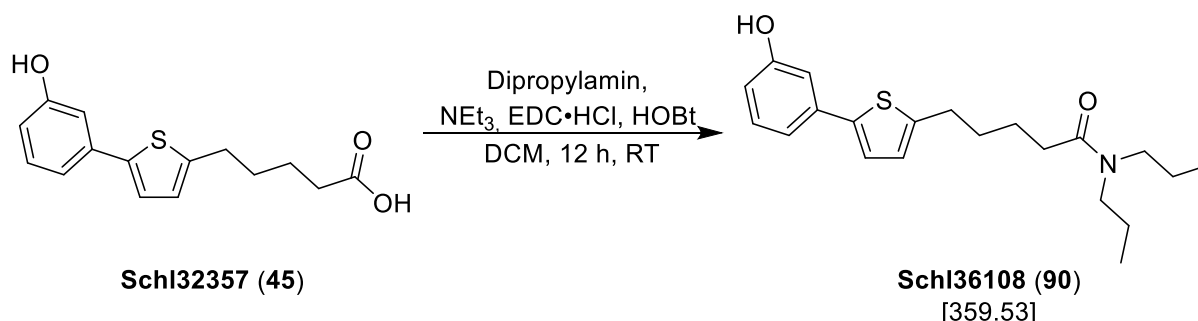
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₈H₈BrClNaOS):

ber.: 288.9060

gef.: 288.9071.

6.5. Darstellung der Carbonsäureamide

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-*N,N*-dipropylpentanamid (Schl36108; 90)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Dipropylamin (0.10 mL, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 3:1). Es wurden 202 mg (0.56 mmol, 78 %) des gewünschten Produkts **Schl36108** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (Cyclohexan:EtOAc 3:1).

Smp.: 95 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.51 (s, 1H, Ph-OH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 3.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.19-3.15 (m, 4H, N-CH₂), 2.79 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.55 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.52-1.39 (m, 4H, N-CH₂-CH₂), 0.84 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃), 0.79 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 171.3 (1C, CO-N), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.6 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.7 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C,

Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 48.7 (1C, N-CH₂), 46.6 (1C, N-CH₂), 31.8 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.4 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 21.9 (1C, N-CH₂-CH₂), 20.6 (1C, N-CH₂-CH₂), 11.3 (1C, N-CH₂-CH₂-CH₃), 11.1 (1C, N-CH₂-CH₂-CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3190 (m), 2965 (m), 2953 (m), 2928 (m), 2873 (m), 2836 (m), 1620 (s), 1591 (vs), 1546 (m), 1513 (w), 1475 (m), 1447 (vs), 1412 (m), 1382 (m), 1371 (m), 1320 (m), 1305 (m), 1290 (m), 1268 (m), 1241 (m), 1228 (s), 1216 (m), 1198 (m), 1162 (m), 1147 (m), 1113 (m), 1099 (m), 1082 (m), 1073 (m), 1047 (m), 982 (m), 914 (w), 900 (m), 863 (m), 855 (m), 811 (s), 786 (m), 749 (m), 731 (m), 710 (m), 683 (s), 659 (m), 626 (m), 596 (m), 549 (w), 494 (w), 442 (m), 415 (m).

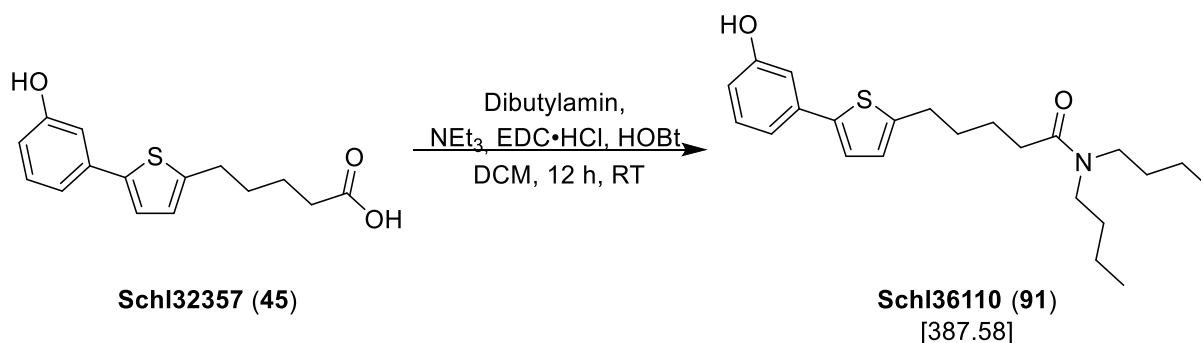
MS (ESI+): m/z (%) = 360 (100, [M+H]⁺), 382 (13, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₃₀NO₂S):

ber.: 360.1992

gef.: 360.1993.

Darstellung von *N,N*-Dibutyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanamid (Schl36110; 91)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Dibutylamin (0.12 mL, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 3:1). Es wurden 202 mg (0.56 mmol, 78 %) des gewünschten Produkts **Schl36110** als blass gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (Cyclohexan:EtOAc 3:1).

Smp.: 80 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.51 (s, 1H, Ph-OH), 7.21 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.20 (t, ³J = 7.4 Hz, 4H, N-CH₂), 2.79 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.29 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.53 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.50-1.38 (m, 4H, N-CH₂-CH₂), 1.30-1.17 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 0.88 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 0.86 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 171.2 (1C, CO-N), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.6 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C,

Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 46.8 (1C, N-CH₂), 44.6 (1C, N-CH₂), 31.8 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.9 (1C, N-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.6 (1C, N-CH₂-CH₂), 29.4 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 19.7 (1C, N-CH₂-CH₂-CH₂), 19.5 (1C, N-CH₂-CH₂-CH₂), 13.8 (1C, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.7 (1C, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3187 (w), 2953 (m), 2928 (m), 2866 (m), 2836 (m), 1619 (vs), 1592 (vs), 1546 (w), 1513 (w), 1473 (m), 1448 (vs), 1414 (m), 1372 (m), 1306 (m), 1288 (m), 1252 (m), 1228 (s), 1213 (m), 1199 (m), 1162 (m), 1148 (m), 1115 (m), 1082 (w), 1074 (m), 987 (m), 976 (m), 863 (m), 856 (m), 824 (w), 813 (m), 787 (m), 732 (m), 709 (m), 684 (s), 655 (m), 626 (w), 596 (m), 546 (w), 494 (w), 443 (m), 407 (w).

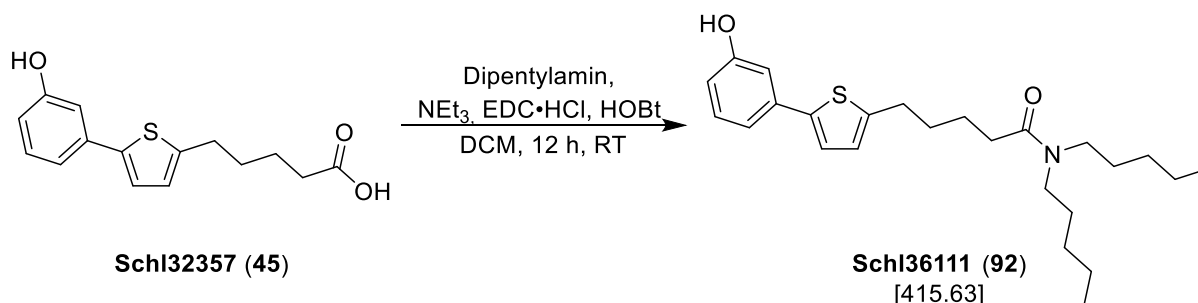
MS (ESI+): m/z (%) = 388 (100, [M+H]⁺), 410 (22, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₃₄NO₂S):

ber.: 388.2305

gef.: 388.2305.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-*N,N*-dipentylpentanamid (Schl36111; 92)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Dipentylamin (0.15 mL, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 3:1) und anschließend aus EtOH umkristallisiert. Es wurden 61 mg (0.15 mmol, 21 %) des gewünschten Produkts **Schl36111** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ (Cyclohexan:EtOAc 3:1).

Smp.: 99 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.22-3.00 (m, 4H, N-CH₂), 2.79 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.23-2.27 (m, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.67-1.55 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.51-1.36 (m, 4H, N-CH₂-CH₂), 1.34-1.13 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 1.10-0.99 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 0.88-0.75 (m, 8H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, 2x CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 171.6/171.1 (1C, CO-N), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.1 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C,

Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 52.8, 50.2, 47.3, 47.0, 45.3, 44.9, 37.4, 33.8, 32.7, 31.5, 31.3, 31.2, 28.7, 28.7, 28.5, 28.4, 28.3, 28.1, 27.0, 26.6, 26.5, 26.3, 22.0, 21.9, 20.5, 20.4, 16.8, 16.5, 13.9, 13.9, 11.3, 11.2. Im aliphatischen Bereich sind mehrere Datensätze zu erkennen, die eine genaue Zuordnung nicht möglich machen. Daher sind in diesem Fall nur Signale aufgelistet.

IR: ν [cm⁻¹] = 73254 (w), 2947 (w), 2926 (w), 2866 (w), 1616 (s), 1579 (m), 1483 (m), 1461 (m), 1432 (w), 1413 (w), 1375 (w), 1349 (w), 1307 (m), 1259 (w), 1217 (m), 1194 (w), 1160 (w), 1149 (w), 1107 (w), 1075 (w), 1050 (w), 995 (w), 875 (m), 842 (m), 817 (w), 805 (m), 777 (vs), 728 (m), 692 (m), 649 (w), 614 (w), 547 (w), 533 (w), 511 (w), 497 (w), 475 (w), 447 (m), 406 (w).

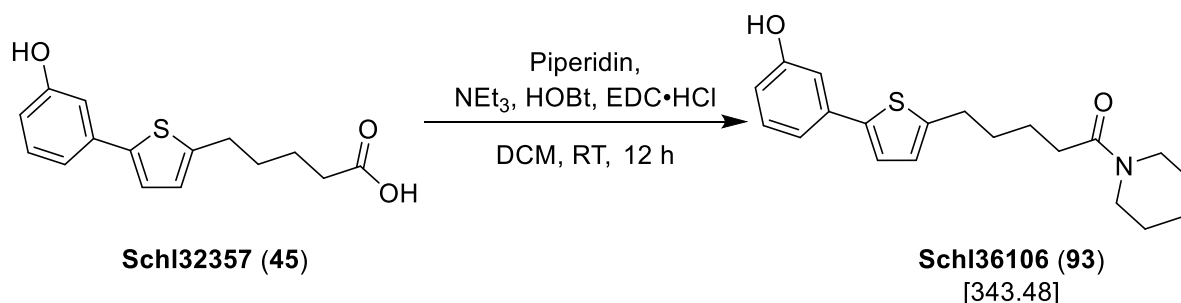
MS (ESI+): m/z (%) = 416 (85, [M+H]⁺), 438 (15, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₃₈NO₂S):

ber.: 416.2618

gef.: 416.2616.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(piperidin-1-yl)pentan-1-on (Schl36106; 93)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), Piperidin (0.04 mL, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBT (73.0 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 59 mg (0.17 mmol, 47 %) des gewünschten Produkts **Schl36106** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 135 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 7.22 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (brs, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.40-3.36 (m, 4H, Piperidin-H), 2.81-2.78 (m, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.33-2.30 (m, 3H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, Piperidin-H), 1.67-1.62 (m, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.55 (brs, 3H, Piperidin-H, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 1.44-1.39 (m, 4H, 2x Piperidin-H).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.0 (1C, CO-Piperidin), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 45.9 (1C, Piperidin-C), 41.8 (1C, Piperidin-C), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7

(1C, Thiophenyl-CH₂), 29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 26.1 (1C, Piperidin-C), 25.3 (1C, Piperidin-C), 24.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 24.0 (1C, Piperidin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3102 (m), 3074 (m), 2923 (m), 2854 (m), 1735 (w), 1608 (m), 1584 (vs), 1513 (m), 1470 (s), 1445 (vs), 1414 (m), 1371 (m), 1346 (m), 1331 (m), 1304 (m), 1276 (m), 1253 (m), 1235 (s), 1225 (s), 1214 (s), 1166 (m), 1136 (m), 1126 (m), 1078 (w), 1053 (m), 1010 (m), 992 (m), 948 (w), 911 (w), 864 (m), 840 (m), 801 (m), 767 (vs), 682 (m), 627 (m), 601 (w), 579 (w), 543 (m), 532 (w), 497 (m), 481 (w), 446 (m), 426 (w), 403 (w).

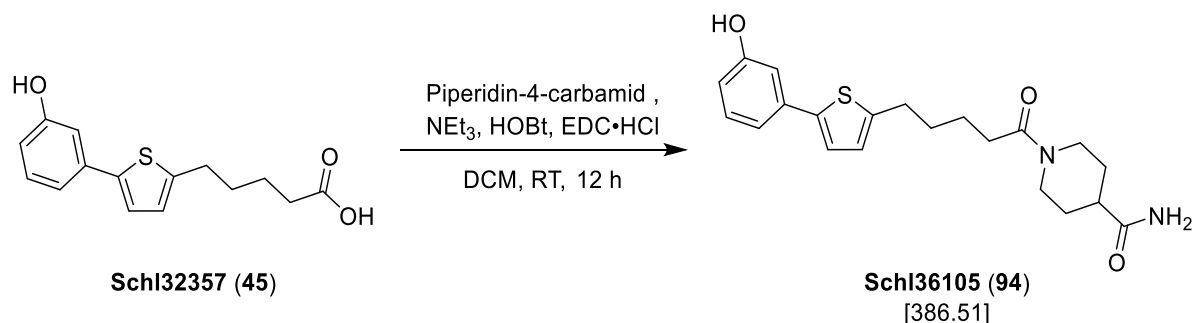
MS (ESI+): m/z (%) = 344 (100, [M+H]⁺), 366 (10, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₂H₂₆NO₂S):

ber.: 344.1679

gef.: 344.1678.

Darstellung von 1-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)piperidin-4-carbamid (Schl36105; 94)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), Piperidin-4-carbamid (46.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBT (73.0 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden 52 mg (0.13 mmol, 36 %) des gewünschten Produkts **Schl36105** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.12$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 199 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.51 (s, 1H, Ph-OH), 7.24 (s, 1H, NHH), 7.21 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.75 (s, 1H, NHH), 6.67 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.35-4.32 (m, 1H, Piperidin-H), 3.87-3.84 (m, 1H, Piperidin-H), 3.01-2.95 (m, 1H, Piperidin-H), 2.80 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.58-2.55 (m, 1H, Piperidin-H), 2.35-2.28 (m, 3H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, Piperidin-H), 1.72-1.63 (m, 4H, 2x Piperidin-H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.59-1.54 (m, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 1.49-1.27 (m, 2H, 2x Piperidin-H).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 176.0 (1C, CONH₂), 170.2 (1C, CO-Piperidin), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.6 (1C, Thiophen-C),

140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 44.6 (1C, Piperidin-C), 41.5 (1C, Piperidin-C), 40.6 (1C, Piperidin-C), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.8 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 29.0 (1C, Piperidin-C), 28.2 (1C, Piperidin-C), 24.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3412 (m), 3311 (w), 3199 (w), 3072 (w), 2942 (m), 2859 (w), 1663 (s), 1636 (m), 1606 (s), 1585 (vs), 1515 (w), 1474 (m), 1454 (s), 1428 (m), 1416 (m), 1373 (m), 1350 (m), 1332 (m), 1311 (w), 1271 (m), 1242 (s), 1222 (m), 1209 (s), 1173 (m), 1129 (w), 1104 (w), 1080 (w), 1053 (w), 1027 (m), 993 (w), 952 (w), 933 (w), 916 (m), 867 (m), 838 (m), 815 (m), 802 (m), 772 (vs), 684 (m), 661 (w), 602 (m), 542 (m), 517 (w), 499 (w), 488 (w), 468 (w), 459 (w), 446 (m).

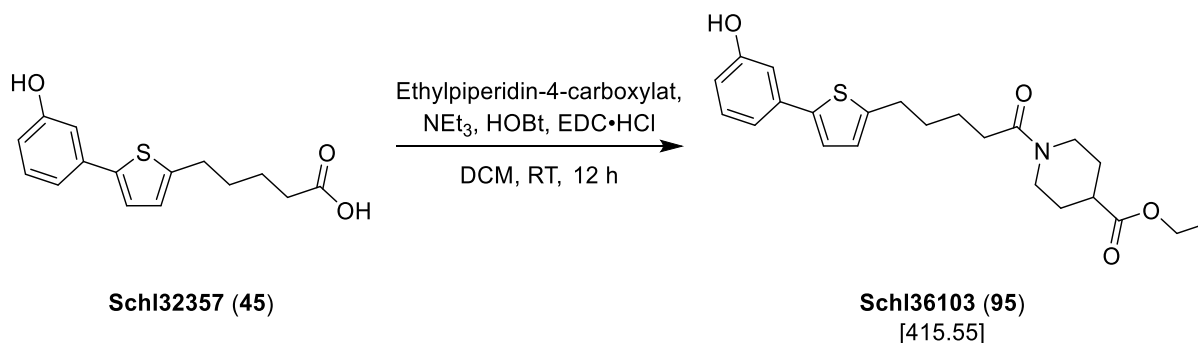
MS (ESI+): m/z (%) = 387 (100, [M+H]⁺), 409 (40, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₇N₂O₃S):

ber.: 387.1737

gef.: 387.1736.

Darstellung von Ethyl-1-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)piperidin-4-carboxylat (Schl36103; 95)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Ethylpiperidin-4-carboxylat (0.11 mL, 0.72 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 141 mg (0.34 mmol, 47 %) des gewünschten Produkts **Schl36103** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 103 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.1 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.23-4.20 (m, 1H, Piperidin-H), 4.09-4.03 (m, 2H, COO-CH₂), 3.81-3.78 (m, 1H, Piperidin-H), 3.10-3.04 (m, 1H, Piperidin-H), 2.80 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.72-2.66 (m, 1H, Piperidin-H), 2.60-2.53 (m, 1H, Piperidin-H), 2.34 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.81 (t, $^3J = 10.5$ Hz, 2H, Piperidin-H), 1.68-1.30 (m, 6H, 4x Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂, 2x Piperidin-H), 1.17 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C -NMR: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 173.9 (1C, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$), 170.3 (1C, CO-Piperidin), 157.8 (1C, Phenyl- C), 144.5 (1C, Thiophen- C), 140.9 (1C, Thiophen- C), 135.2 (1C, Thiophen- C), 130.1 (1C, Phenyl- C), 125.6 (1C, Phenyl- C), 123.1 (1C, Thiophen- C), 115.8 (1C, Phenyl- C), 114.3 (1C, Phenyl- C), 111.7 (1C, Phenyl- C), 60.0 (2C, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$, Piperidin- C), 44.1 (1C, Piperidin- C), 40.1 (1C, Piperidin- C), 32.0 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 30.7 (1C, Thiophenyl- CH_2), 29.3 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 28.4 (1C, Piperidin- C), 27.7 (1C, Piperidin- C), 24.3 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 14.1 (1C, CH_3).

IR: ν [cm^{-1}] = 3084 (w), 3024 (w), 2946 (m), 2932 (m), 2899 (w), 2865 (w), 2740 (w), 1718 (s), 1612 (m), 1592 (vs), 1550 (m), 1515 (w), 1475 (m), 1455 (vs), 1444 (vs), 1413 (m), 1371 (m), 1341 (w), 1294 (s), 1270 (m), 1239 (m), 1226 (s), 1196 (vs), 1173 (s), 1161 (s), 1098 (m), 1039 (m), 1005 (m), 986 (m), 952 (m), 909 (w), 864 (m), 857 (m), 800 (m), 778 (vs), 755 (s), 687 (m), 624 (w), 594 (w), 546 (w), 497 (w), 483 (w), 447 (w).

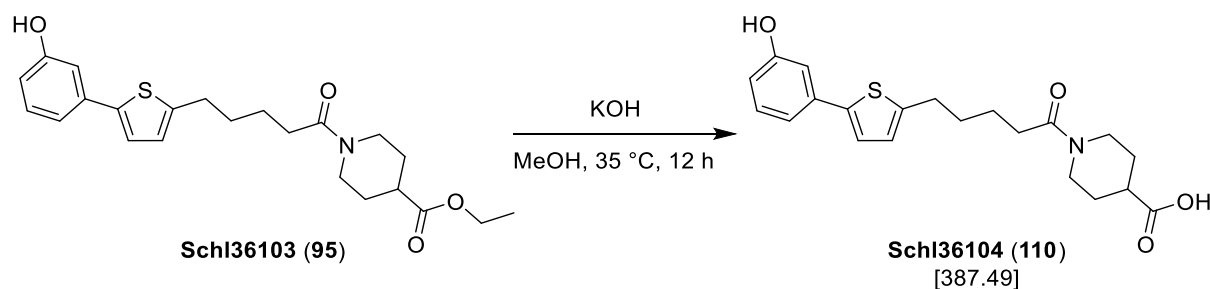
MS (ESI+): m/z (%) = 416 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 438 (15, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$):

ber.: 416.1890

gef.: 416.1890.

Darstellung von 1-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)piperidin-4-carbonsäure (110; SchI36104)



Nach **AAV7, Methode A** aus **SchI36103** (83 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) und KOH (11 mg, 0.6 mmol, 3.0 eq.) in MeOH (2 mL). Es wurden 69 mg (0.18 mmol, 90 %) des gewünschten Produkts **SchI36104** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 186 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.22 (s, 1H, COOH), 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.21 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.22-4.19 (m, 1H, Piperidin-H), 3.80-3.77 (m, 1H, Piperidin-H), 3.09-3.03 (m, 1H, Piperidin-H), 2.80 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.72-2.67 (m, 1H, Piperidin-H), 2.35-2.32 (m, 1H, Piperidin-H), 2.33 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.83-1.77 (m, 2H, Piperidin-H), 1.65 (quin., ³J = 7.2 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.55 (quin., ³J = 7.5 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 1.50-1.29 (m, 2H, Piperidin-H).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 175.7 (1C, COOH), 170.3 (1C, CO-Piperidin), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.6 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 44.3 (1C, Piperidin-C), 40.3 (1C, Piperidin-C), 40.2 (1C, Piperidin-C), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C,

Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 28.5 (1C, Piperidin-C), 27.8 (1C, Piperidin-C), 24.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3081 (m), 3021 (m), 2948 (m), 2933 (m), 2916 (m), 2866 (m), 2736 (w), 1694 (vs), 1619 (m), 1593 (vs), 1550 (m), 1516 (m), 1475 (m), 1455 (vs), 1412 (m), 1368 (m), 1294 (m), 1268 (m), 1228 (s), 1206 (m), 1179 (m), 1108 (w), 1082 (w), 1024 (m), 1009 (m), 987 (m), 954 (m), 920 (m), 910 (m), 863 (m), 857 (m), 800 (m), 777 (s), 759 (s), 729 (m), 687 (m), 623 (w), 593 (w), 542 (w), 525 (m), 494 (w), 469 (w), 443 (w).

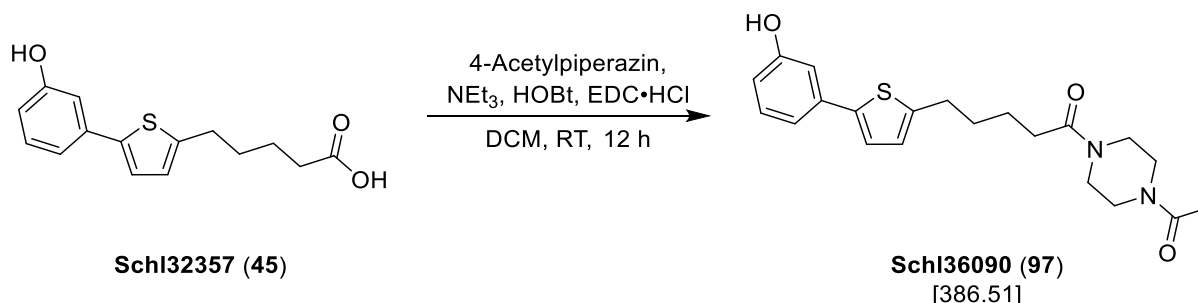
MS (ESI+): m/z (%) = 388 (100, [M+H]⁺), 405 (5, [M+NH₄]⁺), 410 (10, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₆NO₄S):

ber.: 388.1577

gef.: 388.1574.

Darstellung von 1-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentan-1-on (Schl36090; 97)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), 4-Acetylpiperazin (46.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBT (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 94 mg (0.24 mmol, 67 %) des gewünschten Produkts **Schl36090** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 163 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.67 (s, 1H, Ph-OH), 7.21 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.16 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.99 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.68-6.65 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.46-3.39 (m, 8H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.81 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.37 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.70-1.53 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CO-Piperazin), 168.4 (1C, Piperazin-CO-CH₃), 158.1 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 141.0 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.6 (1C, Phenyl-C), 114.4 (1C, Phenyl-C), 111.8 (1C, Phenyl-C), 45.7 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CO-CH₃), 45.4 (1C,

N-CH₂-CH₂-N-CO-CH₃), 44.9 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CO-CH₃), 44.6 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CO-CH₃), 31.9 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 21.3 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3139 (w), 2945 (w), 2915 (w), 2898 (w), 2866 (w), 1651 (s), 1618 (s), 1594 (vs), 1551 (w), 1514 (w), 1473 (s), 1438 (vs), 1367 (m), 1295 (m), 1285 (m), 1243 (vs), 1228 (s), 1208 (s), 1174 (w), 1115 (w), 1083 (w), 1051 (w), 1031 (m), 998 (m), 987 (s), 910 (w), 860 (m), 800 (m), 777 (s), 748 (m), 730 (m), 686 (m), 642 (w), 624 (w), 593 (w), 572 (w), 538 (m), 494 (m), 447 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 387 (90, [M+H]⁺), 404 (100, [M+NH₄]⁺), 409 (60, [M+Na]⁺).

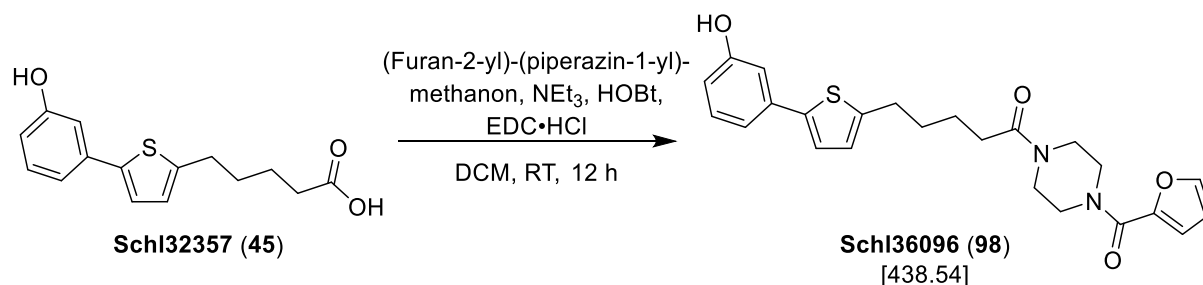
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₇N₂O₃S):

ber.: 387.1737 gef.: 387.1747.

m/z für M+Na (C₂₁H₂₆N₂NaO₃S):

ber.: 409.1556 gef.: 409.1571.

Darstellung von 1-(4-(Furan-2-carbonyl)piperazin-1-yl)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentan-1-on (Schl36096; 98)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), (Furan-2-yl)-(piperazin-1-yl)-methanon (65.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBT (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:3). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 61 mg (0.14 mmol, 39 %) des gewünschten Produkts **Schl36096** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (Cyclohexan:EtOAc 1:3).

Smp.: 136 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.84-7.83 (m, 1H, Furan-CH), 7.22 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02-6.99 (m, 2H, Phenyl-CH, Furan-CH), 6.95 (t, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.83 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.63-6.62 (m, 1H, Furan-CH), 3.66 (s, 4H, Piperazin-CH₂), 3.54-3.51 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.81 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.38 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.67 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.59 (quin, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.8 (1C, CO-Piperazin), 158.5 (1C, Piperazin-CO-Furyl), 157.8 (1C, Phenyl-C), 146.8 (1C, Furan-C), 144.9 (1C, Furan-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9

(1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (2C, Phenyl-C, Furan-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 111.4 (1C, Furan-C), 44.8 (1C, Piperazin-CH₂), 44.7 (1C, Piperazin-CH₂), 41.0 (1C, Piperazin-CH₂), 40.9 (1C, Piperazin-CH₂), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3125 (w), 3105 (w), 2947 (w), 2915 (w), 2896 (w), 2866 (w), 1614 (vs), 1591 (s), 1573 (s), 1549 (m), 1474 (s), 1427 (vs), 1386 (m), 1369 (m), 1292 (s), 1248 (s), 1239 (s), 1225 (s), 1206 (m), 1188 (s), 1169 (m), 1083 (w), 1051 (w), 1024 (m), 1016 (m), 1007 (s), 985 (m), 938 (m), 911 (w), 883 (w), 857 (s), 801 (m), 777 (vs), 749 (s), 736 (s), 686 (m), 639 (w), 612 (w), 593 (m), 576 (w), 562 (w), 528 (m), 487 (m), 449 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 439 (17, [M+H]⁺), 456 (72, [M+NH₄]⁺), 461 (10, [M+Na]⁺).

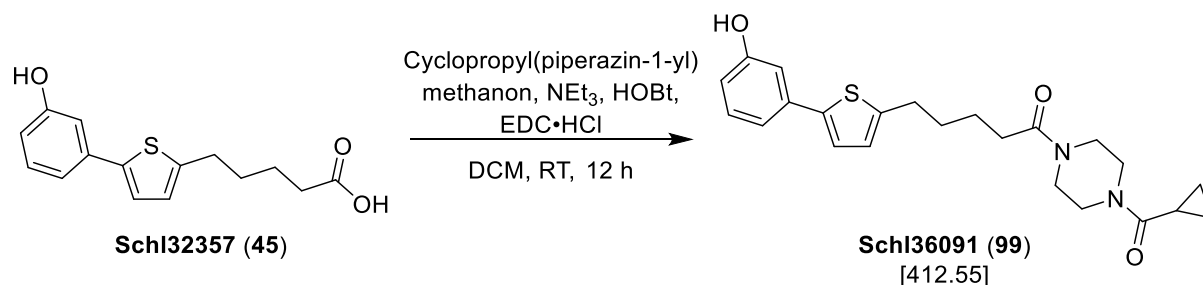
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₄H₂₇N₂O₄S):

ber.: 439.1686 gef.: 439.1690.

m/z für M+Na (C₂₄H₂₆N₂NaO₄S):

ber.: 461.1505 gef.: 461.1512.

Darstellung von 1-(4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentan-1-on (Schl36091; 99)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), Cyclopropyl(piperazin-1-yl)methanon (0.15 mL, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBT (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 87 mg (0.21 mmol, 58 %) des gewünschten Produkts **Schl36091** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 115 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.51 (s, 1H, Ph-OH), 7.22 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.83 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.64-3.43 (m, 8H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.81 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.38 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.96-1.91 (m, 1H, Cyclopropyl-CH), 1.67 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.58 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 0.76-0.68 (m, 4H, Cyclopropyl-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 171.3 (1C, CO-Piperazin), 170.8 (1C, Piperazin-CO-Cyclopropyl), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C),

130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 45.1 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CO-Cyclopropyl), 44.7 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CO-Cyclopropyl), 41.7 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CO-Cyclopropyl), 41.3 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CO-Cyclopropyl), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 10.4 (1C, Cyclopropyl-CH), 7.1 (2C, Cyclopropyl-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3096 (w), 3009 (w), 2945 (w), 2914 (w), 2898 (w), 1638 (s), 1616 (s), 1593 (s), 1550 (w), 1514 (w), 1475 (m), 1438 (vs), 1369 (w), 1294 (m), 1227 (s), 1165 (m), 1088 (w), 1049 (w), 1030 (m), 1012 (m), 987 (m), 941 (w), 910 (w), 865 (m), 801 (m), 777 (s), 688 (m), 643 (w), 624 (w), 574 (w), 536 (m), 505 (w), 448 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 413 (27, [M+H]⁺), 430 (25, [M+NH₄]⁺), 435 (20, [M+Na]⁺).

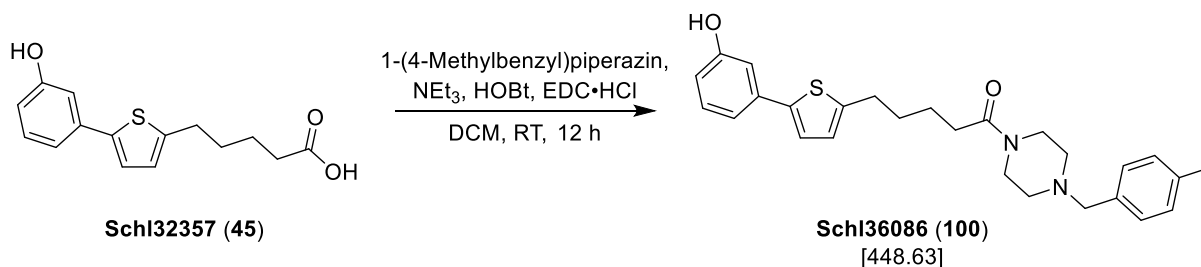
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₂₉N₂O₃S):

ber.: 413.1893 gef.: 413.1907.

m/z für M+Na (C₂₃H₂₈N₂NaO₃S):

ber.: 435.1713 gef.: 435.1718.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(4-(4-methylbenzyl)-piperazin-1-yl)pentan-1-on (Schl36086; 100)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), 1-(4-methylbenzyl)piperazin (69.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBt (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 55 mg (0.12 mmol, 33 %) des gewünschten Produkts **Schl36100** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.11$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 136 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.22 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.19-7.10 (m, 5H, 5x Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.43-3.40 (m, 6H, 4x CO-N-CH₂-CH₂, N-CH₂-Phenyl), 2.79 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.33-2.26 (m, 9H, 4x CO-N-CH₂-CH₂, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, Phenyl-CH₃), 1.64 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.55 (quin, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.4 (1C, CO-Piperazin), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 136.1 (1C, Phenyl-C), 135.2 (1C, Phenyl-C), 134.7 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 128.9 (2C, Phenyl-C), 128.8

(2C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 61.6 (1C, N-CH₂-Phenyl), 52.8 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CH₂), 52.3 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CH₂), 44.9 (1C, N-CH₂-CH₂-N), 41.0 (1C, N-CH₂-CH₂-N), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 24.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 20.7 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3146 (m), 2945 (m), 2930 (m), 2913 (w), 2825 (w), 1616 (s), 1594 (vs), 1550 (m), 1514 (m), 1476 (s), 1451 (vs), 1410 (m), 1361 (w), 1342 (w), 1321 (w), 1295 (m), 1274 (w), 1240 (m), 1228 (s), 1215 (m), 1201 (m), 1162 (w), 1143 (m), 1113 (m), 1102 (m), 1081 (w), 1027 (m), 994 (m), 863 (m), 817 (m), 800 (m), 778 (vs), 744 (s), 686 (s), 639 (w), 574 (w), 552 (m), 514 (m), 487 (m), 466 (w), 443 (m), 429 (m).

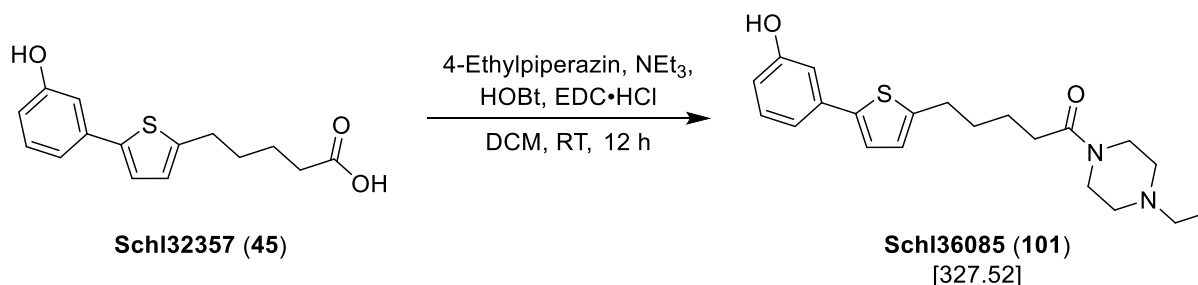
MS (ESI+): m/z (%) = 449 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₇H₃₃N₂O₂S):

ber.: 449.2257

gef.: 449.2281.

Darstellung von 1-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentan-1-on (Schl36085; 101)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), Ethylpiperazin (0.05 mL, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBT (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 87 mg (0.27 mmol, 75 %) des gewünschten Produkts **Schl36085** als gelbe Nadeln erhalten.

DC: $R_f = 0.12$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 124 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.51 (s, 1H, Ph-OH), 7.22 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.43-3.39 (m, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.80 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.34-2.25 (m, 8H, 4x CO-N-CH₂-CH₂, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₃), 1.65 (quin, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.55 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 0.98 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, N-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.4 (1C, CO-Piperazin), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Phenyl-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Thiophen-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.4 (1C, Phenyl-C),

114.3 (1C, Phenyl-C), 111.6 (1C, Phenyl-C), 52.7 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CH₂), 52.2 (1C, N-CH₂-CH₂-N-CH₂), 51.5 (1C, N-CH₂-CH₃), 44.9 (1C, N-CH₂-CH₂-N), 41.0 (1C, N-CH₂-CH₂-N), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 24.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 12.9 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3169 (m), 3011 (w), 2969 (w), 2951 (w), 2926 (w), 2914 (m), 2836 (w), 2803 (w), 2759 (w), 1621 (vs), 1592 (vs), 1546 (w), 1515 (w), 1472 (s), 1449 (vs), 1415 (m), 1376 (m), 1342 (m), 1302 (m), 1291 (m), 1272 (m), 1243 (s), 1229 (s), 1205 (s), 1163 (m), 1148 (m), 1123 (m), 1090 (w), 1051 (w), 1020 (m), 987 (m), 965 (w), 916 (m), 862 (m), 813 (s), 783 (s), 760 (m), 730 (m), 713 (s), 683 (s), 640 (m), 624 (m), 594 (m), 562 (w), 509 (m), 494 (m), 442 (m).

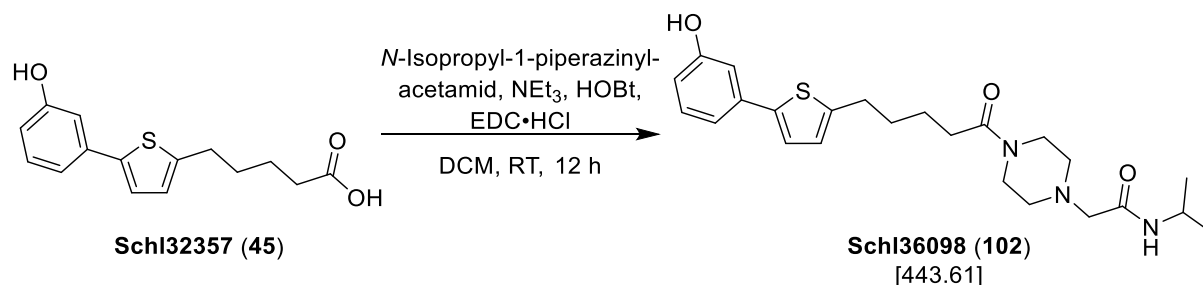
MS (ESI+): m/z (%) = 373 (100, [M+H]⁺), 395 (5, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₉N₂O₂S):

ber.: 373.1944

gef.: 373.1960.

Darstellung von 2-(4-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)piperazin-1-yl)-*N*-isopropylacetamid (Schl36098; 102)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), *N*-Isopropyl-1-piperazinylacetamid (67.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBt (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 30:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 118 mg (0.27 mmol, 75 %) des gewünschten Produkts **Schl36098** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (DCM:MeOH 30:1).

Smp.: 142 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.47 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 7.22 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.92-3.83 (m, 1H, CO-NH-CH(CH₃)₂), 3.45 (s, 4H, CO-N-CH₂), 2.89 (s, 2H, CH₂-CO-NH), 2.80 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.40-2.31 (m, 6H, 4x CO-N-CH₂-CH₂, 2x Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.65 (quin, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.55 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 1.06 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 6H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.4 (1C, CO-Piperazin), 167.8 (1C, CO-NH-CH(CH₃)₃), 158.0 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.1 (1C, Thiophen-C),

130.0 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 60.9 (1C, CH₂-CO-NH), 52.9 (1C, Piperazin-CH₂), 52.5 (1C, Piperazin-CH₂), 44.8 (1C, Piperazin-CH₂), 40.0 (1C, Piperazin-CH₂), 40.9 (1C, CO-NH-CH(CH₃)₂), 31.9 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.6 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 22.3 (2C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3380 (w), 3048 (w), 2968 (w), 2943 (m), 2913 (m), 2897 (m), 2865 (m), 2825 (m), 1676 (vs), 1615 (m), 1593 (s), 1549 (m), 1510 (s), 1465 (m), 1446 (vs), 1432 (s), 1414 (m), 1395 (m), 1376 (m), 1360 (m), 1334 (m), 1295 (m), 1283 (m), 1264 (m), 1239 (m), 1228 (s), 1206 (s), 1172 (m), 1139 (s), 1129 (m), 1080 (m), 1057 (m), 1039 (m), 1000 (m), 987 (m), 965 (m), 922 (w), 909 (m), 863 (m), 822 (m), 800 (m), 778 (s), 754 (s), 686 (m), 664 (w), 636 (w), 624 (w), 603 (m), 561 (m), 518 (m), 496 (m), 484 (w), 445 (m).

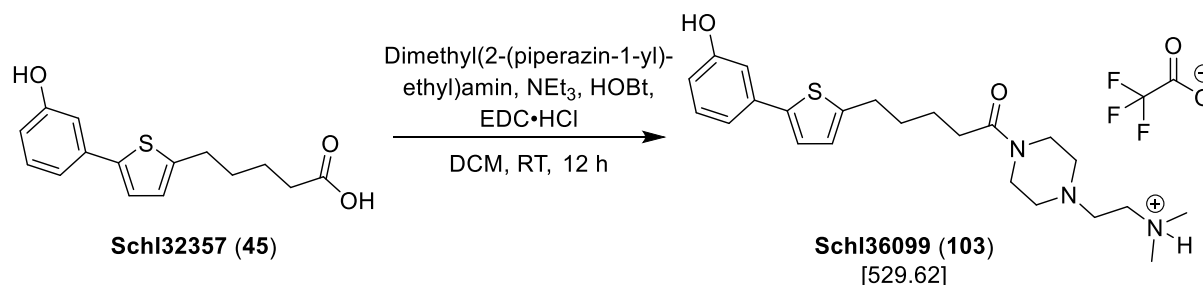
MS (ESI+): m/z (%) = 344 (100, [M+H]⁺), 466 (10, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₄H₃₃N₃O₃S):

ber.: 444.2351

gef.: 444.2326.

Darstellung von (N-(2-(4-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-piperazin-1-yl)ethyl)-N,N-dimethylammonium-trifluoracetat) (Schl36099; 103)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), Dimethyl(2-(piperazin-1-yl)ethyl)amin (0.04 mL, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBt (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 10:1 + 0.1% NEt₃). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc/MeOH umkristallisiert. Nach anschließender Reinigung über eine präparative HPLC (MeCN/H₂O + 0.1% TFA; Methode: 1595160) wurde das gewünschte Produkt **Schl36099** mit einer Ausbeute von 88 mg (0.17 mmol, 47 %) als blass brauner Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.28$ (DCM:MeOH 10:1).

HPLC: 37.7% MeCN; >99% Reinheit.

Smp.: 129 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.64 (brs, 1H, Ph-OH), 7.22 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.68 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.63 (brs, 4H, CO-N-CH₂), 3.39 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, N_{pip}-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂), 3.17-3.11 (m, 2H, N_{pip}-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂), 2.95 (brs, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.82-2.79 (m, 8H, Thiophenyl-CH₂, N(CH₃)₂), 2.39 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.67 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H,

Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.57 (quin, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CO-Piperazin), 158.4 (q, $^2J = 35.6$ Hz, F₃CCOOH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 116.3 (q, $^1J = 296.5$ Hz, F₃CCOOH) 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 52.0 (1C, Piperazin-CH₂), 51.6 (1C, Piperazin-CH₂), 50.3 (1C, N-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂), 50.2 (1C, N-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂), 44.6 (1C, Piperazin-CH₂), 40.7 (1C, Piperazin-CH₂), 42.7 (2C, CH₃), 31.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3251 (w), 2948 (w), 2442 (w), 2333 (w), 1673 (s), 1623 (m), 1595 (m), 1505 (w), 1459 (m), 1445 (m), 1416 (w), 1296 (w), 1276 (w), 1249 (w), 1198 (s), 1172 (vs), 1122 (vs), 1031 (w), 1015 (w), 975 (m), 914 (w), 857 (w), 829 (m), 813 (w), 790 (m), 721 (vs), 690 (w), 654 (w), 596 (w), 520 (w), 497 (w), 468 (w), 445 (m), 413 (w).

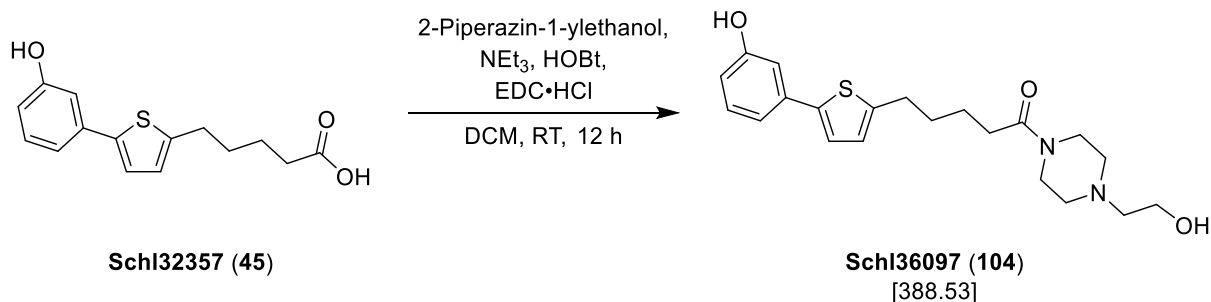
MS (ESI+): m/z (%) = 416 (100, [M-Trifluoracetat]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M-Trifluoracetat (C₂₃H₃₄N₃O₂S):

ber.: 416.2366

gef.: 416.2369.

Darstellung von 1-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)-thiophen-2-yl)pentan-1-on (Schl36097; 104)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), 2-Piperazin-1-yl-ethanol (0.05 mL, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBt (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 40:1 → 30:1 → 20:1 → 10:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 59 mg (0.15 mmol, 42 %) des gewünschten Produkts **Schl36097** als gelbe Nadeln erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ (DCM:MeOH 40:1).

Smp.: 147 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.22 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.38 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 3.51-3.47 (m, 2H, CH₂-CH₂-OH), 3.43-3.39 (m, 4H, CO-N-CH₂), 2.80 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.39-2.31 (m, 8H, 4x CO-N-CH₂-CH₂, 2x CH₂-CH₂-OH, 2x Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.65 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.55 (quin, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.4 (1C, CO-Piperazin), 158.0 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C,

Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 60.1 (1C, CH₂-CH₂-OH), 58.5 (1C, CH₂-CH₂-OH), 53.5 (1C, N-CH₂-CH₂-N-Ethanol), 53.0 (1C, N-CH₂-CH₂-N-Ethanol), 45.0 (1C, N-CH₂-CH₂-N-Ethanol), 41.0 (1C, N-CH₂-CH₂-N-Ethanol), 31.9 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3446 (m), 3076 (w), 3051 (w), 3017 (w), 2949 (m), 2927 (m), 2882 (m), 2865 (m), 2812 (m), 2776 (m), 2745 (m), 2690 (w), 1618 (s), 1593 (vs), 1547 (m), 1516 (w), 1474 (s), 1450 (vs), 1413 (m), 1380 (m), 1364 (m), 1300 (m), 1288 (m), 1273 (m), 1247 (m), 1228 (m), 1273 (m), 1247 (m), 1228 (m), 1204 (s), 1164 (w), 1144 (w), 1128 (m), 1087 (w), 1065 (w), 1051 (m), 1041 (m), 1026 (m), 998 (m), 986 (s), 914 (w), 864 (m), 854 (m), 814 (m), 782 (m), 745 (s), 731 (s), 685 (m), 646 (m), 602 (m), 594 (m), 570 (m), 557 (m), 536 (m), 521 (m), 490 (m), 443 (s), 424 (w), 412 (w).

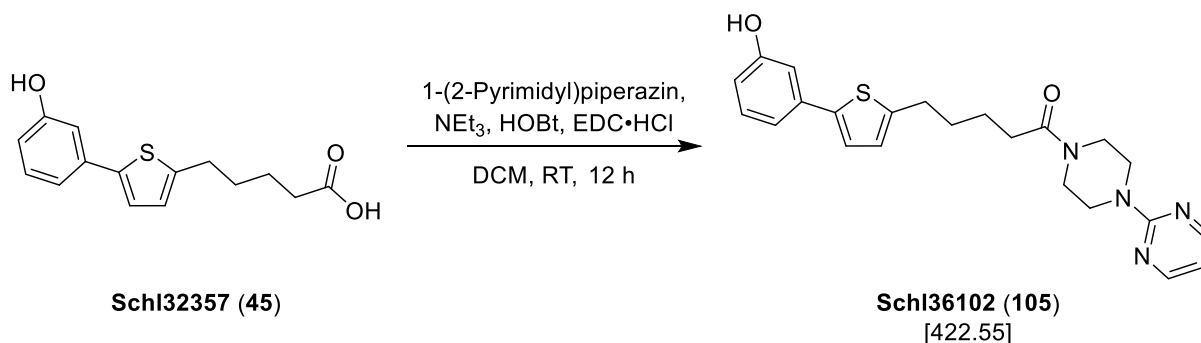
MS (ESI+): m/z (%) = 389 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₉N₂O₃S):

ber.: 389.1893

gef.: 389.1909.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pentan-1-on (Schl36102; 105)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), 1-(2-Pyrimidinyl)piperazin (0.1 mL, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBt (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 2:1). Es wurden 76 mg (0.18 mmol, 50 %) des gewünschten Produkts **Schl36102** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (Cyclohexan:EtOAc 2:1).

Smp.: 193 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 8.37 (d, $^3J = 2.3$ Hz, 2H, 2x Pyrimidin-CH), 7.21 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.16 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.83 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.68-6.64 (m, 2H, Phenyl-CH, Pyrimidin-CH), 3.73-3.69 (m, 4H, CO-N-CH₂), 3.52 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.82 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.40 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.71-1.56 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CO-Piperazin), 161.1 (1C, Pyrimidin-C), 158.0 (2C, Pyrimidin-C), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1

(1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 110.4 (1C, Pyrimidin-C), 44.6 (1C, Piperazin-CH₂), 43.5 (1C, Piperazin-CH₂), 43.1 (1C, Piperazin-CH₂), 40.7 (1C, Piperazin-CH₂), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

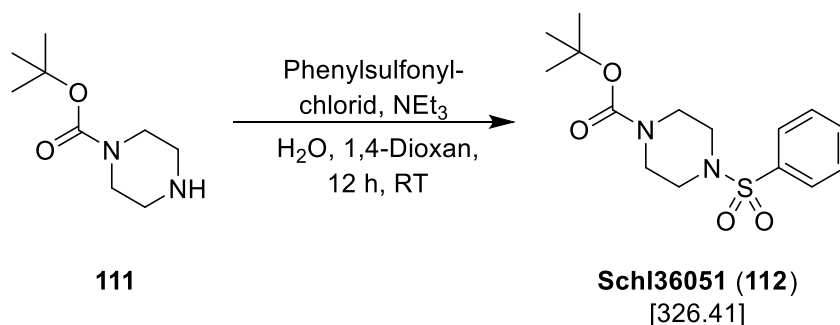
IR: ν [cm⁻¹] = 3078 (w), 3019 (w), 2947 (w), 2915 (w), 2895 (m), 2865 (m), 1615 (m), 1588 (vs), 1549 (s), 1497 (s), 1475 (m), 1466 (m), 1436 (vs), 1394 (m), 1364 (s), 1308 (m), 1291 (m), 1267 (m), 1241 (s), 1224 (s), 1204 (s), 1078 (w), 1055 (w), 1029 (m), 1014 (m), 982 (s), 957 (m), 912 (m), 862 (m), 855 (m), 800 (m), 791 (m), 775 (s), 730 (m), 682 (m), 638 (m), 623 (m), 490 (m), 438 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 423 (100, [M+H]⁺), 445 (10, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₂₇N₄O₂S):

ber.: 423.1849

gef.: 423.1854.

Synthese von *tert*-Butyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (Schl36051; 112)

Nach einer Vorschrift von NUT^[231] wurde Boc-Piperazin (**111**, 400 mg, 2.15 mmol, 1.0 eq.) in 1,4-Dioxan (4.5 mL) und H₂O (1.5 mL) gelöst und NEt₃ (0.9 mL, 6.45 mmol, 3.0 eq.) hinzugegeben. Anschließend wurde Phenylsulfonylchlorid (0.3 mL, 2.15 mmol, 1.0 eq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Es wurden 689 mg (2.11 mmol, 98 %) des gewünschten Produkts **Schl36051** als blass gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 113-115 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.80-7.73 (m, 3H, Phenyl-*H*), 7.68-7.58 (m, 2H, Phenyl-*H*), 3.39 (t, ³*J* = 4.9 Hz, 4H, Boc-N-CH₂-CH₂), 2.85 (t, ³*J* = 5.0 Hz, 4H, Boc-N-CH₂), 1.34 (s, 9H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 153.4 (1C, COC(CH₃)₃), 134.8 (1C, Phenyl-C), 133.3 (1C, Phenyl-C), 129.4 (2C, Phenyl-C), 127.5 (2C, Phenyl-C), 79.3 (1C, C(CH₃)₃), 45.7 (4C, Piperazin-C), 27.9 (3C, (CH₃)₃).

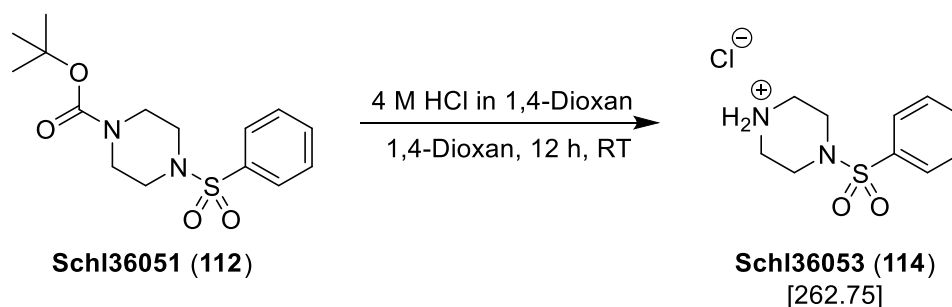
MS (ESI+): m/z (%) = 349 (45, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+Na:

ber.: 349.1192

gef.: 349.1185.

Synthese von 4-(Phenylsulfonyl)piperaziniumchlorid (Schl36053; 114)



Nach **AAV 10** aus **Schl36051** (611 mg, 1.87 mmol, 1.0 eq.) und 4 M HCl in 1,4-Dioxan (2 mL) in 1,4-Dioxan (5 mL). Es wurden 345 mg (1.31 mmol, 70 %) des gewünschten Produkts **Schl36053** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 216-218 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.39 (s, 2H, NH₂), 7.79-7.68 (m, 5H, Phenyl-*H*), 3.16 (s, 8H, N-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 134.4 (1C, Phenyl-C), 133.7 (1C, Phenyl-C), 129.6 (2C, Phenyl-C), 127.6 (2C, Phenyl-C), 42.7 (2C, Piperazin-C), 42.0 (2C, Piperazin-C).

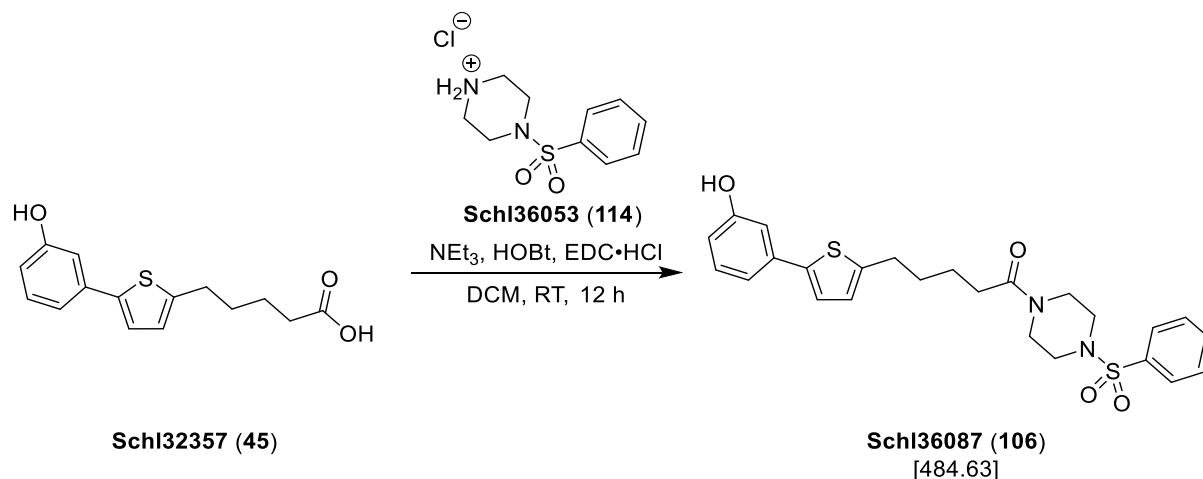
MS (ESI+): m/z (%) = 227 (100, [M-Cl]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M-Cl:

ber.: 227.0849

gef.: 227.0845.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(4-(phenylsulfonyl)-piperazin-1-yl)pentan-1-on (Schl36087; 106)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), **Schl36053** (94.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBt (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 80:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 55 mg (0.11 mmol, 31 %) des gewünschten Produkts **Schl36087** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.08$ (DCM:MeOH 80:1).

Smp.: 173 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.53 (s, 1H, Ph-OH), 7.74-7.72 (m, 3H, 1x Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.66-7.62 (m, 2H, 2x Phenyl-CH), 7.20-7.15 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.00 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.92 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.78 (d, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.67 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.52 (s, 4H, 4x CO-N-CH₂-CH₂), 2.87 (s, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.75 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.29 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.59 (quin, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.49 (quin, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

^{13}C -NMR: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 170.6 (1C, C=O -Piperazin), 157.8 (1C, Phenyl- C), 144.5 (1C, Thiophen- C), 140.9 (1C, Thiophen- C), 135.2 (1C, Phenyl- C), 134.7 (1C, Thiophen- C), 133.4 (1C, Phenyl- C), 130.1 (1C, Phenyl- C), 129.5 (2C, Phenyl- C), 127.6 (2C, Phenyl- C), 125.6 (1C, Phenyl- C), 123.1 (1C, Thiophen- C), 115.8 (1C, Phenyl- C), 114.3 (1C, Phenyl- C), 111.7 (1C, Phenyl- C), 46.1 (1C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-SO}_2$), 45.8 (1C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-SO}_2$), 44.1 (1C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-SO}_2$), 43.3 (1C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-SO}_2$), 31.7 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 30.6 (1C, Thiophenyl- CH_2), 29.2 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 24.0 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

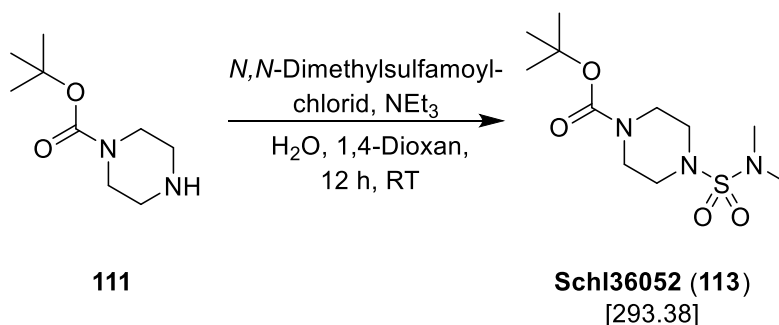
IR: ν [cm^{-1}] = 3145 (w), 2943 (w), 2910 (w), 2849 (w), 1611 (m), 1592 (s), 1548 (w), 1447 (s), 1417 (w), 1354 (s), 1330 (m), 1310 (m), 1295 (m), 1277 (m), 1204 (m), 1171 (vs), 1116 (m), 1093 (m), 1054 (w), 1033 (w), 986 (w), 944 (w), 918 (m), 870 (w), 858 (m), 801 (w), 778 (m), 755 (m), 738 (vs), 690 (s), 644 (w), 589 (m), 574 (vs), 532 (m), 503 (w), 448 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 502 (44, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 506 (50, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$):

ber.: 507.1383

gef.: 507.1390.

Synthese von *tert*-Butyl-4-(*N,N*-dimethylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (Schl36052; 113)

Nach einer Vorschrift von Nuti^[231] wurde Boc-Piperazin (**111**, 400 mg, 2.15 mmol, 1.0 eq.) in 1,4-Dioxan (4.5 mL) und H₂O (1.5 mL) gelöst und NEt₃ (0.9 mL, 6.45 mmol, 3.0 eq.) bei RT hinzugegeben. Anschließend wurde *N,N*-Dimethylsulfonylchlorid (0.2 mL, 2.15 mmol, 1.0 eq.) hinzugegeben und bei RT über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne säulenchromatographische Reinigung weiterverwendet. Es wurden 614 mg (2.09 mmol, 97 %) des gewünschten Produkts **Schl36052** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 124-127 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 3.37 (t, ³J = 4.8 Hz, 4H, Boc-N-CH₂-CH₂), 3.12 (t, ³J = 5.0 Hz, 4H, Boc-N-CH₂), 2.76 (s, 6H, N-CH₃), 1.41 (s, 9H, Boc-CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 153.6 (1C, COC(CH₃)₃), 79.2 (C(CH₃)₃), 45.8 (4C, Piperazin-CH₂), 37.8 (2C, N-CH₃), 28.0 (3C, C(CH₃)₃).

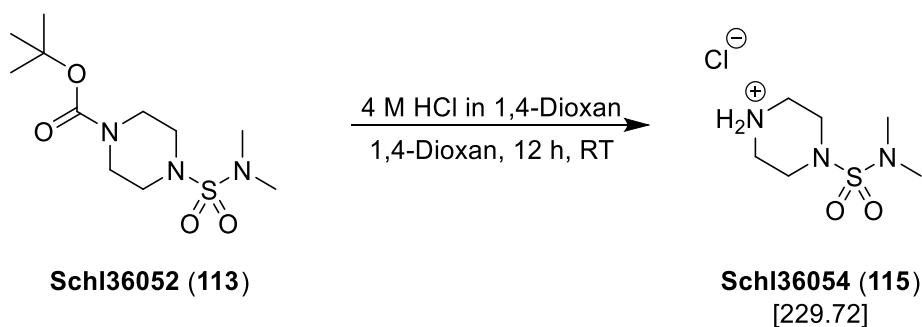
MS (ESI+): m/z (%) = 316 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+Na:

ber.: 316.1301

gef.: 316.1298.

Synthese von 4-(*N,N*-Dimethylsulfonyl)piperaziniumchlorid (Schl36053; 115)



Nach **AAV 10** aus **Schl36052** (474 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq.), 4 M HCl in 1,4-Dioxan (1.5 mL) in 1,4-Dioxan (7 mL). Es wurden 190 mg (0.83 mmol, 61 %) des gewünschten Produkts **Schl36054** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 219-222 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.52 (s, 2H, NH₂), 3.39 (t, ³J = 5.2 Hz, 4H, H₂N-CH₂-CH₂), 3.13 (t, ³J = 5.2 Hz, 4H, H₂N-CH₂), 2.78 (s, 6H, N-CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 42.8 (2C, Piperazin-C), 42.3 (2C, Piperazin-C), 37.8 (2C, N-CH₃).

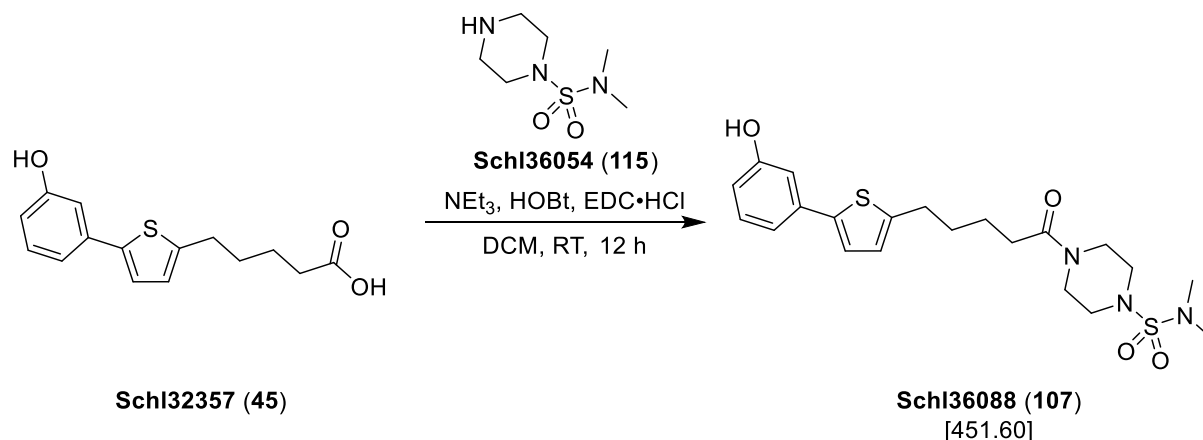
MS (ESI+): m/z (%) = 194 (100, [M-Cl]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M-Cl:

ber.: 194.0958

gef.: 194.0955.

Darstellung von 4-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-N,N-dimethylpiperazin-1-sulfonamid (Schl36088; 107)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), **Schl36054** (83.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBT (73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 80:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 90 mg (0.20 mmol, 56 %) des gewünschten Produkts **Schl36088** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.08$ (DCM:MeOH 80:1).

Smp.: 134 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.51 (s, 1H, Ph-OH), 7.22 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.49 (s, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 3.16-3.09 (m, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.81 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.76 (s, 6H, CH₃), 2.37 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.66 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.57 (quin, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CO-Piperazin), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C),

135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 46.3 (1C, N-CH₂-CH₂-N-SO₂), 46.0 (1C, N-CH₂-CH₂-N-SO₂), 44.7 (1C, N-CH₂-CH₂-N-SO₂), 40.7 (1C, N-CH₂-CH₂-N-SO₂), 37.8 (2C, CH₃), 31.9 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3170 (w), 2945 (w), 2933 (w), 2850 (w), 1620 (s), 1595 (s), 1549 (w), 1476 (m), 1445 (s), 1414 (m), 1372 (w), 1330 (s), 1312 (m), 1291 (s), 1240 (m), 1224 (m), 1198 (m), 1140 (vs), 1111 (m), 1085 (w), 1074 (w), 1056 (w), 984 (vs), 963 (m), 938 (m), 890 (vs), 857 (m), 838 (w), 801 (m), 785 (m), 774 (vs), 747 (vs), 707 (s), 689 (s), 631 (m), 601 (w), 591 (w), 576 (m), 536 (s), 519 (m), 485 (w), 471 (w), 458 (w), 441 (m), 417 (w).

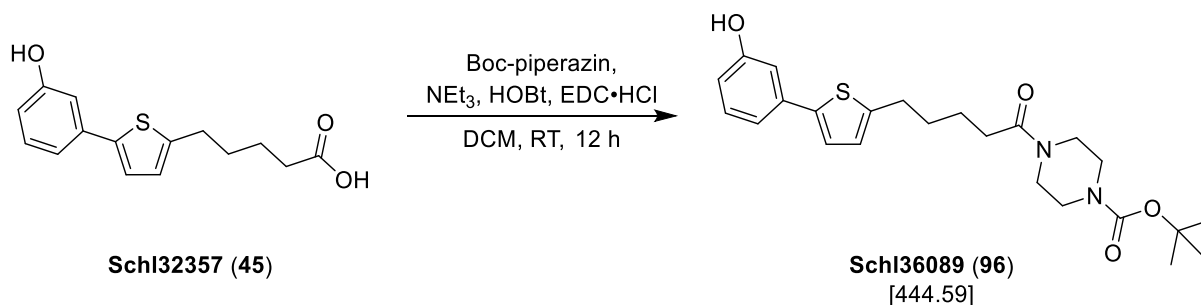
MS (ESI+): m/z (%) = 496 (14, [M+NH₄]⁺), 474 (10, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+Na (C₂₁H₂₉N₃NaO₄S₂):

ber.: 474.1492

gef.: 474.1499.

Darstellung von *tert*-Butyl-4-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-piperazin-1-carboxylat (Schl36089; 96)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Boc-Piperazin (134 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.3 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 235 mg (0.53 mmol, 74 %) des gewünschten Produkts **Schl36089** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.33$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 155 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.51 (s, 1H, Ph-OH), 7.21 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.43-3.40 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.33-3.25 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.80 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.35 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.65 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.56 (quin, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 1.40 (s, 9H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CO-Piperazin), 157.8 (1C, Phenyl-C), 153.8 (1C, CO-O-C(CH₃)₃), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C,

Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 79.1 (1C, C(CH₃)₃), 44.6 (1C, Piperazin-CH), 42.5 (1C, Piperazin-CH), 40.9 (1C, Piperazin-CH), 40.8 (1C, Piperazin-CH), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 28.1 (3C, CH₃), 24.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3149 (w), 3009 (w), 2976 (w), 2946 (m), 2866 (w), 1690 (s), 1615 (s), 1593 (vs), 1548 (w), 1514 (w), 1474 (m), 1444 (s), 1427 (s), 1410 (s), 1364 (s), 1286 (m), 1243 (vs), 1226 (vs), 1210 (m), 1165 (vs), 1134 (m), 1082 (w), 1054 (w), 1028 (m), 1014 (w), 992 (s), 968 (w), 910 (w), 857 (s), 804 (m), 778 (vs), 763 (s), 730 (m), 685 (m), 650 (w), 622 (w), 544 (w), 493 (m), 447 (m).

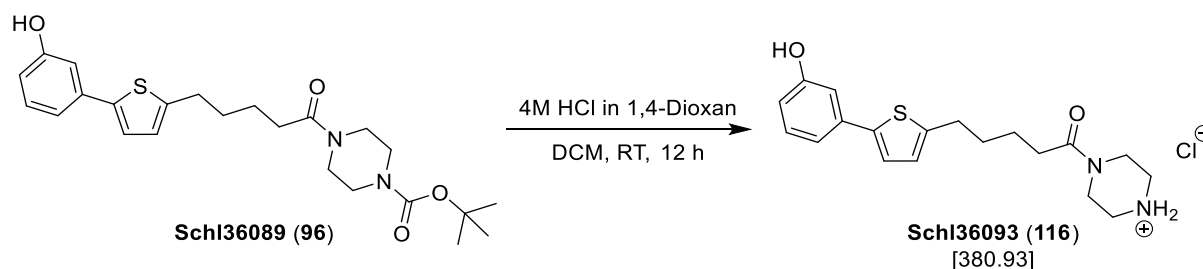
MS (ESI+): m/z (%) = 445 (50, [M+H]⁺), 462 (32, [M+NH₄]⁺), 467 (10, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₄H₃₃N₂O₄S):

ber.: 445.2156 gef.: 445.2151.

m/z für M+Na (C₂₄H₃₂N₂NaO₄S):

ber.: 467.1975 gef.: 467.1974.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(piperazin-1-yl)pentan-1-on-hydrochlorid (Schl36093; 116)

Nach **AAV10** aus **Schl36089** (120 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.) und 4M HCl in 1,4-Dioxan (2.0 mL) und in DCM (1.5 mL). Es wurden 16 mg (0.04 mmol, 16 %) des gewünschten Produkts **Schl36093** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 196 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.55 (s, 1H, Ph-OH), 9.26 (s, 2H, NH₂), 7.22 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.96 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.68 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.66 (s, 4H, Piperazin-CH₂), 3.05 (d, ²J = 21.1 Hz, 4H, Piperazin-CH₂), 2.81 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.39 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.70-1.53 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.8 (1C, CO-Piperazin), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 42.8 (1C, Piperazin-CH₂), 42.6 (1C, Piperazin-CH₂), 41.8 (1C, Piperazin-CH₂), 37.8 (1C, Piperazin-CH₂), 31.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 23.9 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3365 (m), 3102 (m), 3009 (m), 2946 (m), 2866 (m), 2803 (m), 2451 (m), 1616 (s), 1593 (vs), 1552 (m), 1513 (w), 1477 (m), 1454 (vs), 1413 (m), 1370 (m), 1296 (m), 1261 (m), 1244 (m), 1227 (s), 1196 (m), 1166 (m), 1145 (m), 1075 (m), 1040 (m), 1024 (m), 1011 (m), 987 (m), 908 (m), 888 (w), 864 (m), 858 (m), 800 (m), 778 (s), 747 (m), 691 (m), 555 (m), 507 (w), 494 (m), 448 (m), 422 (m).

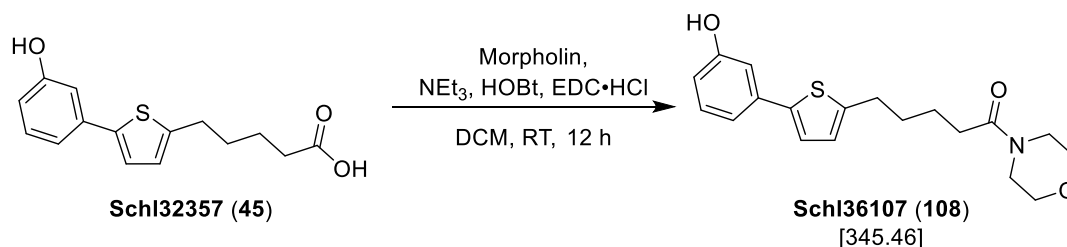
MS (ESI+): m/z (%) = 445 (100, [M-Cl]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M-Cl⁻ (C₁₉H₂₅N₂O₂S):

ber.: 345.1631

gef.: 345.1635.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-morpholinopentan-1-on (Schl36107; 108)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.03 mL, 0.36 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.), HOBT (73.0 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1 → 1:2). Es wurden 67 mg (0.19 mmol, 53 %) des gewünschten Produkts **Schl36107** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.12$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 194 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.22 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02-6.99 (m, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.53 (brs, 4H, Morpholin-CH₂), 3.43-3.41 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.80 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.34 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.66 (quin., $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.56 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CO-Morpholin), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 66.1 (2C, Morpholin-C), 45.4 (1C, Morpholin-C), 41.4 (1C, Morpholin-C), 31.7 (1C,

Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.6 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3082 (w), 3015 (w), 2945 (m), 2915 (m), 2865 (m), 1615 (m), 1588 (s), 1550 (m), 1516 (m), 1469 (m), 1445 (vs), 1413 (m), 1364 (m), 1295 (m), 1271 (m), 1242 (s), 1226 (s), 1216 (s), 1194 (s), 1166 (m), 1141 (m), 1107 (vs), 1086 (m), 1071 (m), 1054 (m), 1029 (m), 1014 (m), 986 (m), 957 (m), 911 (m), 881 (w), 865 (m), 847 (s), 800 (m), 777 (vs), 758 (s), 688 (m), 642 (m), 624 (w), 581 (m), 560 (m), 533 (w), 509 (w), 495 (m), 471 (m), 449 (m).

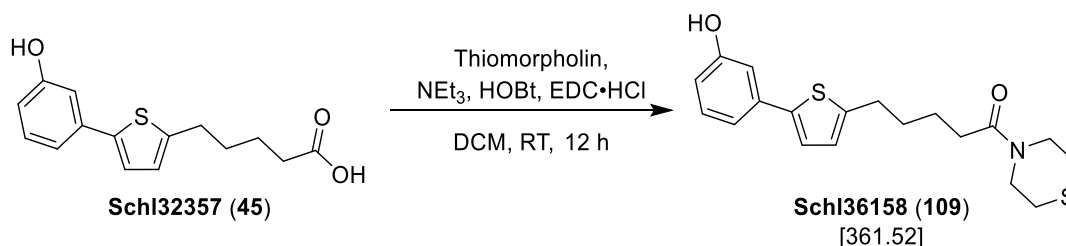
MS (ESI+): m/z (%) = 346 (100, [M+H]⁺), 363 (13, [M+NH₄]⁺), 368 (30, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₃NO₃S):

ber.: 346.1471

gef.: 346.1468.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-thiomorpholinopentan-1-on (Schl36158; 109)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.07 mL, 0.72 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:2). Es wurden 222 mg (0.61 mmol, 85 %) des gewünschten Produkts **Schl36158** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 163 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 7.22 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.68 (brs, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.80 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.58 (brs, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.34 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.65 (quin., $^3J = 7.5$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.56 (quin, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.5 (1C, CO-Thiomorpholin), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.6 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 47.7 (1C,

Thiomorpholin-C), 43.6 (1C, Thiomorpholin-C), 32.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 27.1 (1C, Thiomorpholin-C), 26.6 (1C, Thiomorpholin-C), 24.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3145 (w), 3091 (w), 2948 (w), 2917 (w), 2865 (w), 1616 (m), 1591 (s), 1549 (w), 1514 (w), 1472 (m), 1444 (s), 1412 (m), 1366 (w), 1305 (w), 1294 (m), 1283 (w), 1248 (m), 1226 (m), 1212 (w), 1193 (s), 1165 (w), 1084 (w), 1029 (w), 986 (w), 954 (w), 911 (m), 866 (w), 855 (w), 801 (w), 777 (s), 755 (m), 686 (m), 659 (w), 622 (w), 533 (w), 497 (w), 445 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 362 (70, [M+H]⁺), 384 (5, [M+Na]⁺).

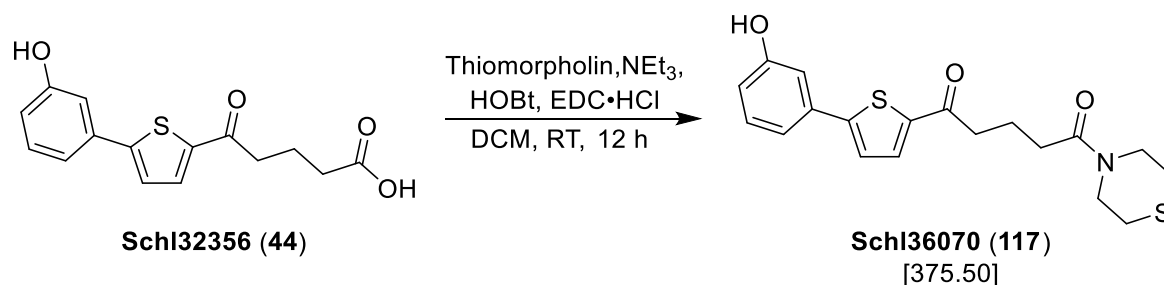
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₃NO₂S₂):

ber.: 362.1243 gef.: 362.1248.

m/z (%) für M+Na (C₁₉H₂₃NNaO₂S₂):

ber.: 384.1062 gef.: 384.1067

Darstellung von 1-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-thiomorpholinopentan-1,5-dion (Schl36070; 117)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.1 mL, 0.69 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (199 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.), HOBT (141 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.3 mL, 2.07 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:2). Das Produkt wurde zusätzlich aus Cyclohexan/EtOAc/MeOH umkristallisiert. Es wurden 129 mg (0.34 mmol, 49 %) des gewünschten Produkts **Schl36070** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.26$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 182 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.71 (s, 1H, Ph-OH), 7.91 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.20-7.18 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.83-6.81 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.73-3.68 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.99 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.61-2.52 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.39 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.85 (quin, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 192.8 (1C, Thiophen-C=O), 170.2 (1C, C=O-Thiomorpholin), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Phenyl-C), 133.9 (1C, Thiophen-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.5 (1C, Phenyl-C), 47.6 (1C, N-CH₂-CH₂-S), 43.6 (1C,

N-CH₂-CH₂-S), 37.5 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 31.5 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 27.0 (1C, S-CH₂), 26.5 (1C, S-CH₂), 19.9 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3182 (m), 3099 (w), 2956 (w), 2916 (w), 1650 (vs), 1617 (vs), 1594 (s), 1537 (w), 1446 (vs), 1417 (m), 1372 (m), 1337 (m), 1302 (m), 1289 (m), 1265 (m), 1250 (m), 1225 (s), 1204 (w), 1189 (s), 1079 (w), 1067 (m), 1052 (m), 1024 (m), 994 (w), 959 (m), 935 (m), 868 (m), 843 (m), 809 (m), 779 (m), 769 (m), 747 (m), 704 (m), 684 (s), 665 (m), 645 (w), 585 (w), 574 (w), 524 (m), 502 (w), 471 (w), 461 (w), 432 (m), 410 (w).

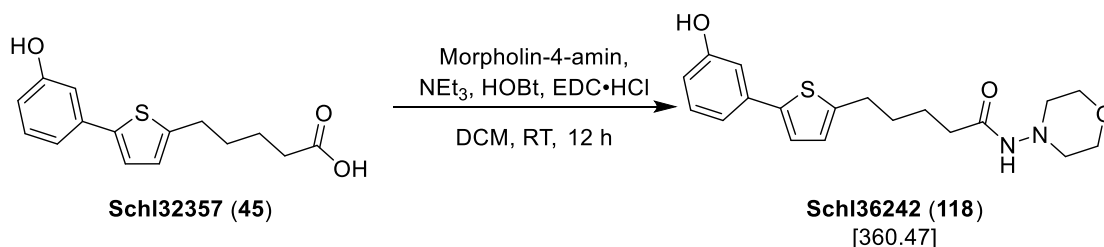
MS (ESI+): m/z (%) = 376 (40, [M+H]⁺), 398 (20, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₂NO₃S₂):

ber.: 376.1036

gef.: 376.1038.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-*N*-morpholinopentanamid (Schl36242; 118)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32357** (150 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), Morpholin-4-amin (0.05 mL, 0.54 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (154 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.), HOBt (109 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.23 mL, 1.62 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 50 mg (0.14 mmol, 26 %) des gewünschten Produkts **Schl36242** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.08$ (EtOAc).

Smp.: 134 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 8.84/8.35 (s, 1H, NH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.60-3.58 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.81-2.77 (m, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.73-2.63 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.37/2.01 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.66-1.53 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂). Doppelter Signalsatz erkennbar aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 174.5/169.2 (1C, CO-Morpholin), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.4/144.4 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.1 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 65.9/65.9

(2C, Morpholin-C), 55.9/54.6 (2C, Morpholin-C), 33.5/31.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7/30.5 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.2/29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.6/23.8 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂). Doppelter Signalsatz erkennbar aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters.

IR: ν [cm⁻¹] = 3218 (m), 3067 (w), 2927 (m), 2869 (m), 1673 (w), 1644 (s), 1590 (s), 1558 (m), 1521 (w), 1508 (w), 1476 (w), 1448 (s), 1388 (w), 1321 (w), 1278 (w), 1267 (m), 1233 (m), 1220 (m), 1194 (w), 1166 (m), 1107 (vs), 1073 (w), 1018 (w), 996 (w), 986 (w), 974 (m), 867 (m), 842 (m), 808 (m), 776 (s), 735 (w), 724 (w), 687 (m), 521 (w), 503 (w), 495 (m), 482 (m), 476 (m), 441 (m).

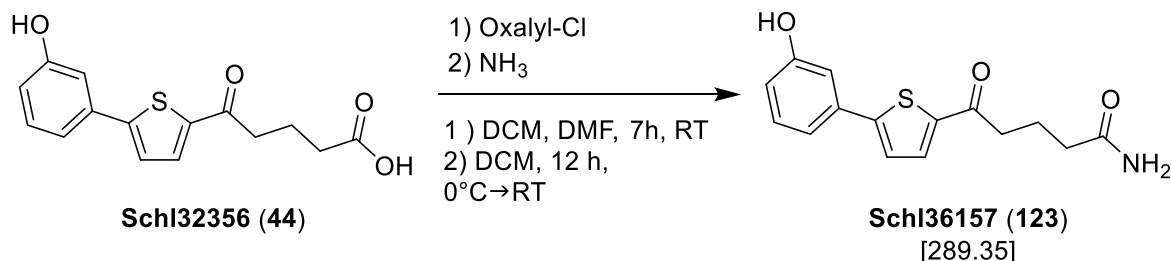
MS (ESI+): m/z (%) = 361 (90, [M+H]⁺), 383 (10, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₅N₂O₃S):

ber.: 361.1580

gef.: 361.1582.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanamid (Schl36157; 123)



Nach **AAV4**, **Methode C** aus **Schl32356** (400 mg, 1.38 mmol, 1.00 eq) und Oxalylchlorid (1.62 mL, 18.9 mmol, 13.7 eq) in DCM (4.00 mL) und kat. DMF und anschließend konz. NH_3 (4.00 mL) in Dichlormethan (4.00 mL) eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DC:MeOH 20:1) gereinigt und 129 mg (0.45 mmol, 32 %) des gewünschten Produkts **Schl36157** als hellgelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 197 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ [ppm] = 9.69 (s, 1H, Phenyl-OH), 7.91 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.23-7.28 (m, 2H, CONHH, Phenyl-CH), 7.19 (ddd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1.7 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (d, $^3J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 2.4 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.71 (bs, 1H, CONHH), 2.95 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.12 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.83 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ [ppm] = 192.8 (1C, Thiophenyl-C=O), 173.7 (1C, C=ONH₂), 158.0 (1C, Phenyl-C-OH), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.9 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6

(1C, Phenyl-C), 37.4 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 34.1 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.2 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3427 (w), 3193 (w), 3015 (w), 2948 (w), 1639 (vs), 1595 (s), 1577 (s), 1529 (m), 1461 (s), 1443 (s), 1414 (s), 1376 (m), 1322 (s), 1291 (m), 1264 (m), 1225 (s), 1191 (m), 1170 (m), 1153 (m), 1100 (m), 1061 (m), 1003 (w), 995 (w), 939 (w), 892 (w), 875 (m), 861 (m), 846 (m), 805 (s), 777 (vs), 759 (s), 685 (vs), 648 (m), 584 (s), 561 (s), 538 (m), 497 (m), 476 (m), 464 (m), 438 (w), 419 (m), 401 (w).

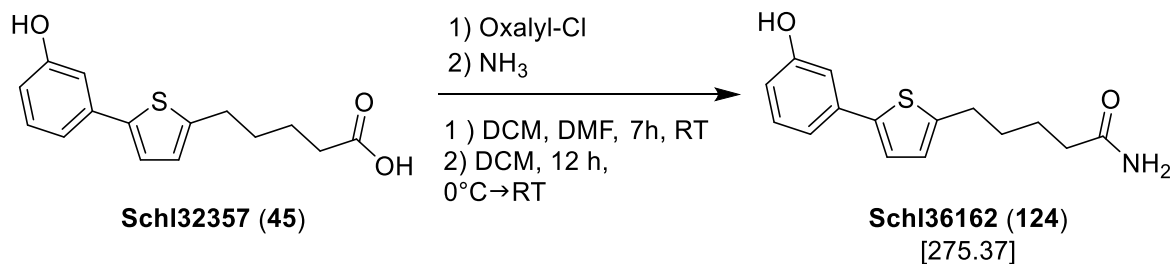
MS (ESI+): m/z (%) = 290 (58, [M+H]⁺), 312 (14, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₅H₁₆NO₃S):

ber.: 290.0845

gef.: 290.0842.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanamid (Schl36162; 124)



Nach **AAV4**, **Methode C** aus **Schl32357** (400 mg, 1.45 mmol, 1.00 eq) und Oxalylchlorid (1.62 mL, 18.9 mmol, 13.0 eq) in DCM (4.00 mL) und kat. DMF und anschließend konz. NH_3 (4.00 mL) in Dichlormethan (4.00 mL) eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 20:1) gereinigt und 285 mg (1.03 mmol, 71 %) des gewünschten Produkts **Schl36162** als hellgelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 147 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, Phenyl-OH), 7.23 (brs, 1H, CO-NHH), 7.22 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (dq, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (s, 1H, CONHH), 6.81 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.65-6.70 (m, 2H, Phenyl-CH), 2.79 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 2.09 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.50-1.67 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ [ppm] = 174.1 (1C, CONH₂), 157.7 (1C, Phenyl-C-OH), 144.4 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.1 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 34.7 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.07 (1C, Thiophenyl-

CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂),
24.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3411 (w), 3232 (w), 3209 (w), 3159 (w), 2932 (w), 2856 (w), 2218 (w), 1998 (w), 1978 (w), 1961 (w), 1653 (s), 1591 (s), 1521 (w), 1508 (w), 1449 (s), 1428 (m), 1415 (m), 1375 (w), 1346 (w), 1330 (m), 1291 (m), 1275 (m), 1228 (s), 1190 (m), 1166 (m), 1147 (m), 1119 (m), 1086 (m), 1053 (w), 994 (m), 859 (m), 801 (m), 772 (vs), 732 (m), 680 (m), 611 (vs), 599 (vs), 567 (s), 545 (m), 515 (m), 489 (s), 468 (m), 456 (m), 441 (s), 412 (m)

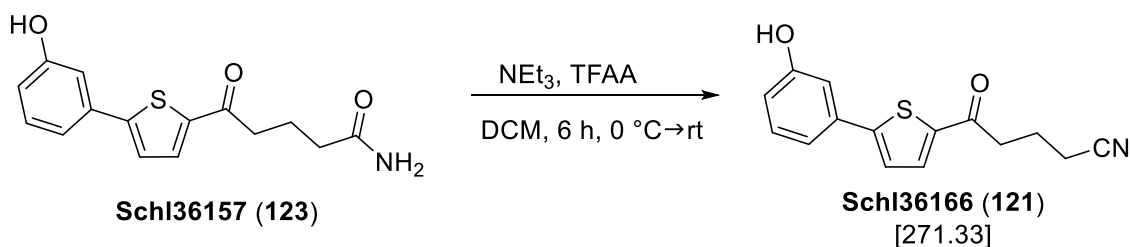
MS (ESI+): m/z (%) = 276 (74, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₅H₁₈NO₂S):

ber.: 276.1053

gef.: 276.1046.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentannitril (Schl36166; 121)



Nach **AAV8** aus **Schl36157** (200 mg, 0.69 mmol, 1.00 eq), abs. NEt₃ (0.19 mL, 1.38 mmol, 2.00 eq) und Trifluoressigsäureanhydrid (0.12 mL, 0.83 mmol, 1.20 eq) in abs. DCM (2.00 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 80:1) gereinigt. Es wurden 132 mg (0.49 mmol, 71 %) des gewünschten Produkts **Schl36166** als hellgelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ (DCM/MeOH 60:1).

Smp.: 163 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-D₆), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Phenyl-OH), 7.95 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.57 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.19 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 2.4 Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.09 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.58 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.93 (quin, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (100 MHz, DMSO-D₆), δ [ppm] = 191.6 (1C, Thiophenyl-C=O), 157.9 (1C, Phenyl-C-OH), 151.6 (1C, Thiophen-C), 141.8 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Phenyl-C), 133.8 (1C, Thiophen-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 120.3 (1C, CN), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 36.5 (1C, CO-C-CH₂-CH₂-CH₂), 20.0 (1C, CO-CH₂-CH₂-C-CH₂), 15.7 (1C, CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3354 (w), 3317 (w), 3076 (w), 2926 (w), 2250 (w), 1746 (m), 1650 (s), 1634 (m), 1596 (m), 1580 (m), 1533 (w), 1445 (s), 1411 (m), 1371 (w), 1353 (w), 1318 (w), 1287 (w), 1272 (w), 1240 (m), 1222 (m), 1205 (s), 1173 (vs), 1142 (s), 1081 (s), 1064 (s), 995 (w), 944 (w), 920 (w), 910 (w), 866 (w), 844 (w), 809 (w), 792 (m), 775 (s), 683 (m), 583 (w), 464 (m), 452 (m), 431 (m), 420 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 272 (31, [M+H]⁺), 290 (20, [M+Na]⁺).

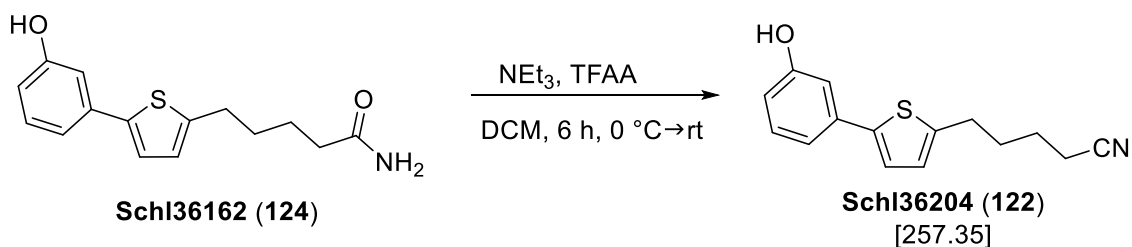
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₅H₁₄NO₂S):

ber.: 272.0740 gef.: 272.0734.

m/z für M+Na (C₁₅H₁₃NNaO₂S):

ber.: 294.0559 gef.: 294.0556.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentannitril (**Schl36204**; **122**)



Nach **AAV8** aus **Schl36162** (200 mg, 0.73 mmol, 1.00 eq), abs. Triethylamin (0.20 mL, 1.45 mmol, 2.00 eq) und Trifluoressigsäureanhydrid (0.12 mL, 0.88 mmol, 1.20 eq) in abs. Dichlormethan (2.00 mL) eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 60:1) gereinigt. Es wurden 162 mg (0.63 mmol, 86 %) des gewünschten Produkts **Schl36204** als hellgelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.26$ (DCM:MeOH 60:1).

Smp.: 125 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- D_6), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Phenyl-OH), 7.23 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.96 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.86 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.68 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 2.83 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 2.54 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.73 (quin, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.62 (quin, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (100 MHz, DMSO- D_6), δ [ppm] = 157.7 (1C, Phenyl-C-OH), 143.8 (1C, Thiophen-C), 141.0 (1C, Thiophen-C), 135.1 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.8 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 120.5 (1C, C_N), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 30.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 28.5 (1C,

Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂, 24.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂),
15.8 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

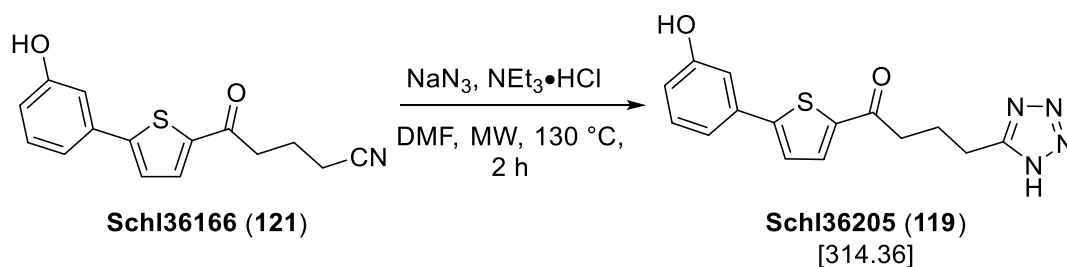
IR: ν [cm⁻¹] = 3353 (w), 2940 (w), 2257 (w), 1608 (w), 1580 (m), 1496 (m), 1458 (m), 1428 (w), 1416 (w), 1340 (w), 1310 (m), 1298 (m), 1216 (m), 1182 (m), 1083 (w), 1066 (w), 1041 (w), 995 (w), 866 (m), 840 (s), 812 (m), 774 (vs), 767 (vs), 731 (m), 685 (s), 632 (s), 600 (m), 542 (m), 530 (m), 498 (m), 473 (w), 442 (s), 421 (w), 405 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 258 (100, [M+H]⁺), 280 (38, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₅H₁₅NNaOS):

ber.: 280.0767

gef.: 280.0764.

Darstellung von 1-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-4-(1H-tetrazol-5-yl)butan-1-on (Schl36205; 119)

Nach **AAV11** aus **Schl36166** (100 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq), $\text{NEt}_3\cdot\text{HCl}$ (150 mg, 1.11 mmol, 3.0 eq.) und NaN_3 (70 mg, 1.11 mmol, 3.0 eq) in DMF (1 mL). Es wurden 19.0 mg (0.06 mmol, 16 %) des gewünschten Produkts **Schl36205** als hell brauner Feststoff erhalten.

Smp.: 170 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-D_6), δ [ppm] = 7.91 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.19 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.62 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 2.01 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.94 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.06 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DMSO-D_6), δ [ppm] = 192.4 (1C, C=O), 158.0 (1C, Phenyl- C), 156.1 (1C, Tetrazol- C), 151.4 (1C, Thiophen- C), 142.1 (1C, Thiophen- C), 134.5 (1C, Thiophen- C), 133.9 (1C, Phenyl- C), 130.4 (1C, Phenyl- C), 124.9 (1C, Thiophen- C), 116.9 (1C, Phenyl- C), 116.4 (1C, Phenyl- C), 112.6 (1C, Phenyl- C), 37.1 (1C, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 22.4 (1C, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 22.2 (1C, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3188 (m), 2917 (m), 2763 (m), 1652 (m), 1633 (s), 1594 (m), 1580 (m), 1529 (m), 1441 (vs), 1409 (m), 1376 (m), 1320 (m), 1286 (m), 1245 (m), 1223 (s), 1166 (m), 1094 (m), 1056 (m), 996

(w), 935 (m), 860 (m), 846 (m), 807 (m), 783 (s), 756 (m), 744 (m),
713 (w), 685 (s), 642 (w), 583 (m), 536 (m), 509 (w), 434 (m).

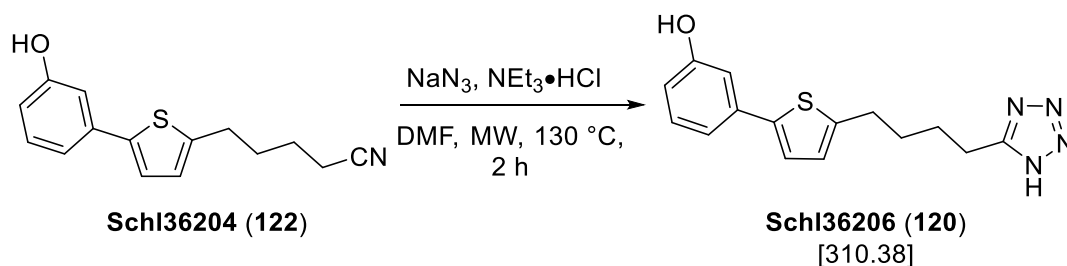
MS (ESI+): m/z (%) = 315 (10, $[M+H]^+$), 337 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{15}H_{15}N_4O_2S$):

ber.: 315.0911

gef.: 315.0911.

Darstellung von 3-(5-(4-(1*H*-Tetrazol-5-yl)butyl)thiophen-2-yl)phenol (**Schl36206**; **120**)



Nach **AAV11** aus **Schl36204** (200 mg, 0.78 mmol, 1.0 eq), $\text{NEt}_3\cdot\text{HCl}$ (321 mg, 2.33 mmol, 3.0 eq.) und NaN_3 (150 mg, 1.11 mmol, 3.0 eq) in DMF (2 mL). Es wurden 80.0 mg (0.27 mmol, 35 %) des gewünschten Produkts **Schl36206** als beiger Feststoff erhalten.

Smp.: 175 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ [ppm] = 9.50 (1H, OH), 7.23-7.21 (m, 1H, Thiophen-CH), 7.19-7.14 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.01-7.00 (m, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (brs, 1H, Thiophen-CH), 6.82 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.69-6.66 (m, 1H, Phenyl-CH), 2.95-2.90 (m, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 2.84-2.81 (m, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.80-1.66 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ [ppm] = 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.1 (1C, Tetrazol-C), 141.0 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.8 (1C, Phenyl-C), 123.2 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Thiophen-C), 114.5 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 30.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 28.9 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 26.4 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 22.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm^{-1}] = 3416 (w), 3185 (w), 3040 (w), 2917 (w), 2775 (w), 1611 (w), 1581 (m), 1566 (m), 1503 (m), 1477 (m), 1459 (m), 1405 (w), 1349 (w), 1306 (m), 1256 (w), 1217 (m), 1180 (m), 1108 (w), 1091 (w), 1061 (m), 1016 (w), 995 (w), 868 (m), 841 (m), 813 (m), 773

(vs), 732 (w), 714 (w), 685 (m), 631 (w), 597 (w), 535 (w), 498 (w), 471 (w), 447 (m).

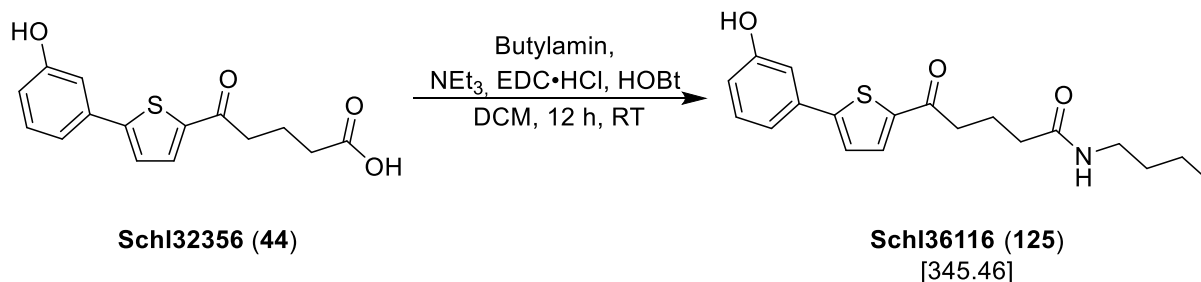
MS (ESI+): m/z (%) = 301 (100, $[M+H]^+$), 323 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{15}H_{17}N_4OS$):

ber.: 301.1118

gef.: 301.1124.

Darstellung von *N*-Butyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanamid (Schl36116; 125)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq.), Butylamin (0.04 mL, 0.70 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.10 mmol, 3.0 eq.), HOBT (140 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (199 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 112 mg (0.32 mmol, 46 %) des gewünschten Produkts **Schl36116** als blass gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 134 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.71 (s, 1H, Ph-OH), 7.89 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.74 (t, $^4J = 5.3$ Hz, 1H, NH), 7.55 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.18 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.83-6.80 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.06-3.01 (m, 2H, NH-CH₂), 2.93 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.14 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.88-1.81 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 1.40-1.33 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂), 1.31-1.21 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 0.86 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 192.7 (1C, Thiophenyl-CO), 171.3 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 38.0 (1C, NH-CH₂), 37.4 (1C,

Thiophenyl-CO-CH₂), 34.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 31.2 (1C, NH-CH₂-CH₂), 20.5 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 19.5 (1C, NH-CH₂-CH₂-CH₂), 13.6 (1C, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3441 (w), 3143 (w), 3099 (w), 3062 (w), 2953 (m), 2929 (m), 2900 (w), 2872 (w), 1654 (vs), 1591 (m), 1520 (m), 1441 (s), 1417 (m), 1370 (w), 1337 (w), 1316 (w), 1265 (m), 1221 (m), 1194 (m), 1161 (m), 1079 (w), 1054 (m), 1028 (w), 994 (w), 930 (w), 873 (m), 844 (m), 816 (m), 779 (m), 744 (s), 686 (m), 635 (w), 601 (w), 581 (w), 533 (w), 501 (w), 473 (m), 433 (m), 404 (w).

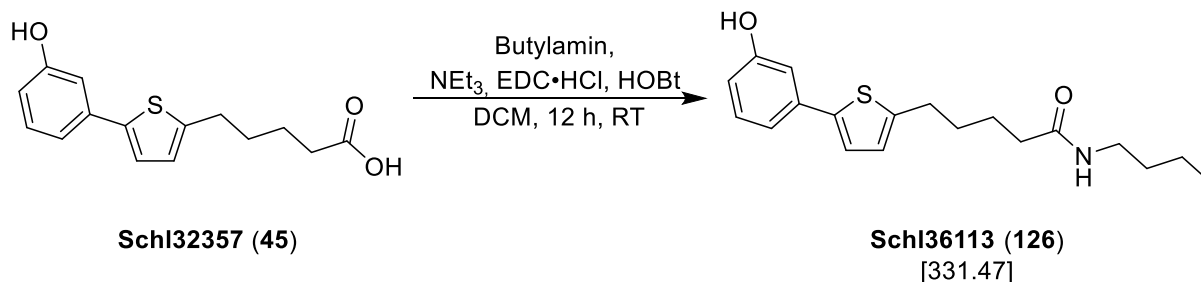
MS (ESI+): m/z (%) = 346 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₃NO₃S):

ber.: 346.1471

gef.: 346.1485.

Darstellung von *N*-Butyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanamid (Schl36113; 126)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Butylamin (0.04 mL, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 218 mg (0.66 mmol, 92 %) des gewünschten Produkts **Schl36113** als blass gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 100 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 7.72 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^4J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.02 (q, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, NH-CH₂), 2.78 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.09 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.62-1.54 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.40-1.31 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂), 1.29-1.22 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 0.86 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 171.7 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3

(1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 38.0 (1C, NH-CH₂), 35.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 31.3 (1C, NH-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.8 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 19.6 (1C, NH-CH₂-CH₂-CH₂), 13.7 (1C, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3362 (w), 3227 (w), 2938 (m), 2899 (w), 2857 (w), 2836 (w), 1618 (m), 1594 (vs), 1542 (s), 1508 (w), 1474 (w), 1460 (w), 1441 (s), 1416 (w), 1377 (w), 1361 (w), 1325 (w), 1291 (m), 1264 (w), 1224 (s), 1197 (m), 1163 (m), 1140 (w), 1115 (w), 1086 (w), 987 (w), 975 (w), 855 (m), 814 (s), 808 (m), 778 (s), 732 (m), 683 (m), 624 (m), 598 (m), 581 (m), 533 (w), 493 (m), 481 (w), 459 (w), 442 (m).

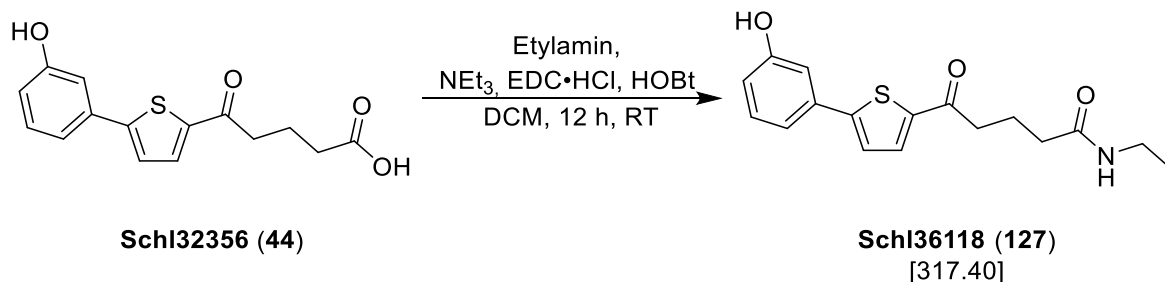
MS (ESI+): m/z (%) = 332 (100, [M+H]⁺), 349 (20, [M+NH₄]⁺), 354 (30, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₆NO₂S):

ber.: 332.1679

gef.: 332.1678.

Darstellung von *N*-Ethyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanamid (Schl36118; 127)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), Ethylamin (0.04 mL, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.07 mmol, 3.0 eq.), HOBT (140 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (197 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:2). Es wurden 76 mg (0.24 mmol, 35 %) des gewünschten Produkts **Schl36118** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.17$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 190 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 7.90 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.76 (t, $^3J = 4.3$ Hz, 1H, NH), 7.55 (d, $^4J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.20-7.17 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.83-6.80 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.09-3.02 (m, 2H, NH-CH₂), 2.94 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.13 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.88-1.81 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.00 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 192.7 (1C, CO-CH₂), 171.2 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 37.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 34.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂),

33.2 (1C, NH-CH₂), 20.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 14.7 (1C, NH-CH₂-CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3365 (m), 3177 (w), 2959 (w), 2940 (w), 1653 (m), 1636 (vs), 1610 (w), 1577 (m), 1551 (m), 1534 (m), 1446 (s), 1417 (w), 1375 (w), 1320 (m), 1303 (m), 1285 (m), 1241 (w), 1217 (m), 1201 (m), 1180 (m), 1152 (w), 1106 (w), 1075 (m), 1052 (w), 1035 (w), 994 (w), 922 (m), 870 (w), 845 (m), 811 (m), 776 (s), 753 (m), 721 (m), 687 (m), 657 (m), 589 (m), 536 (w), 468 (m), 438 (w), 401 (m).

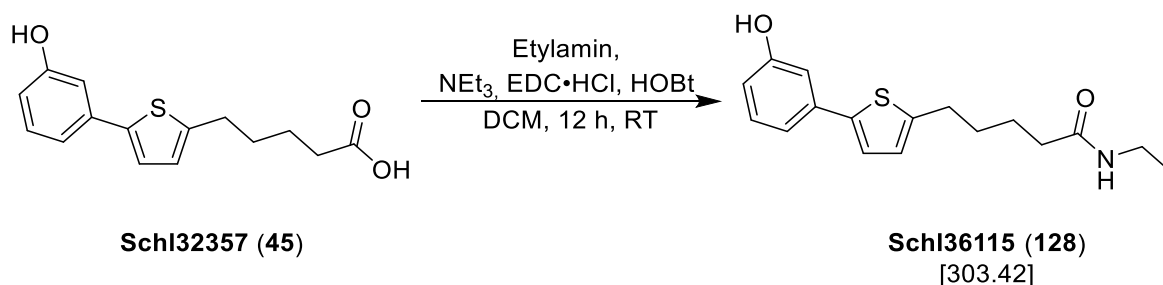
MS (ESI+): m/z (%) = 318 (100, [M+H]⁺), 340 (50, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₂₀NO₃S):

ber.: 318.1158

gef.: 318.1173.

Darstellung von N-Ethyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanamid (Schl36115; 128)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), Etylamin (0.10 mL, 0.36 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.20 mL, 1.08 mmol, 3.0 eq.), HOBT (37.0 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 43 mg (0.14 mmol, 39 %) des gewünschten Produkts **Schl36115** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.14$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 115 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.74 (brs, 1H, NH), 7.22 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.08-3.01 (m, 2H, NH-CH₂), 2.78 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.08 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.64-1.53 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.00 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 171.7 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 35.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH2), 33.2 (1C, NH-CH2), 30.7 (1C,

Thiophenyl-CH₂), 29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.7 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 14.9 (1C, NH-CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3371 (w), 3279 (w), 2928 (m), 2881 (w), 2855 (w), 1612 (m), 1590 (s), 1541 (s), 1507 (m), 1461 (m), 1445 (s), 1421 (m), 1378 (m), 1320 (m), 1278 (m), 1266 (m), 1245 (w), 1227 (m), 1214 (m), 1161 (m), 1150 (m), 1076 (w), 1064 (w), 1046 (w), 1017 (w), 995 (w), 945 (w), 856 (m), 841 (m), 802 (m), 772 (vs), 741 (w), 727 (w), 682 (m), 623 (m), 599 (m), 572 (m), 530 (m), 496 (m), 464 (w), 443 (w), 417 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 304 (100, [M+H]⁺), 321 (31, [M+NH₄]⁺), 326 (30, [M+Na]⁺).

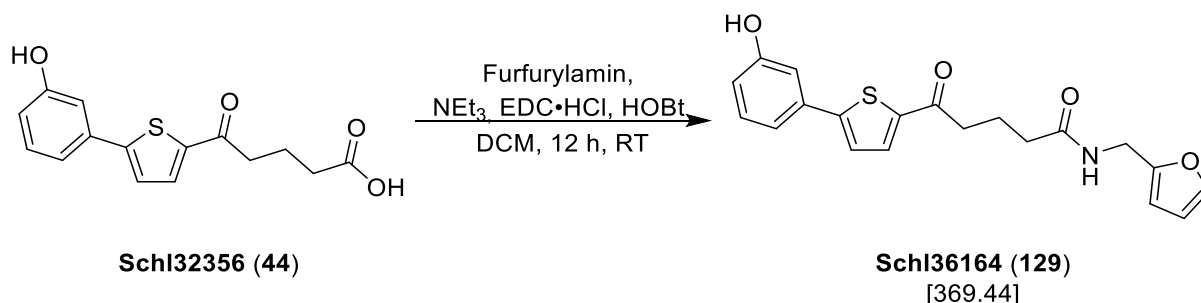
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₂₂NO₂S):

ber.: 304.1366 gef.: 304.1372.

m/z für M+Na (C₁₇H₂₁NNaO₂S):

ber.: 326.1185 gef.: 326.1193.

Darstellung von *N*-(Furan-2-ylmethyl)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanamid (Schl36164; 129)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), Furfurylamin (0.06 mL, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.07 mmol, 3.0 eq.), HOBt (141 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (198 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:2). Es wurden 120 mg (0.32 mmol, 46 %) des gewünschten Produkts **Schl36164** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 188 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 8.27 (t, $^3J = 5.6$ Hz, NH), 7.88 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 2H, Thiophen-CH, Furan-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.18 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (t, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.38-6.37 (m, 1H, Furan-CH), 6.22-6.21 (m, 1H, Furan-CH), 4.25 (d, $^3J = 5.6$ Hz, CH₂-Furan), 2.94 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.20 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.86 (quin, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 192.7 (1C, CO), 171.6 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 152.5 (1C, Furan-C), 151.4 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 142.1 (1C, Furan-C), 134.4 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 124.9 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C,

Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 110.5 (1C, Furan-C), 106.7 (1C, Furan-C), 37.3 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 35.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 34.2 (1C, NH-CH₂), 20.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3353 (m), 1653 (m), 1634 (s), 1592 (m), 1542 (s), 1508 (m), 1443 (s), 1424 (m), 1380 (m), 1362 (m), 1340 (m), 1309 (m), 1296 (w), 1271 (m), 1233 (m), 1222 (m), 1205 (m), 1189 (m), 1162 (m), 1149 (m), 1077 (w), 1052 (w), 1033 (m), 1022 (m), 1011 (m), 995 (w), 938 (m), 871 (w), 859 (m), 844 (m), 800 (m), 783 (m), 733 (s), 724 (vs), 700 (m), 684 (vs), 656 (m), 647 (w), 634 (w), 597 (m), 536 (w), 500 (m), 488 (m), 472 (m), 433 (m), 403 (w).

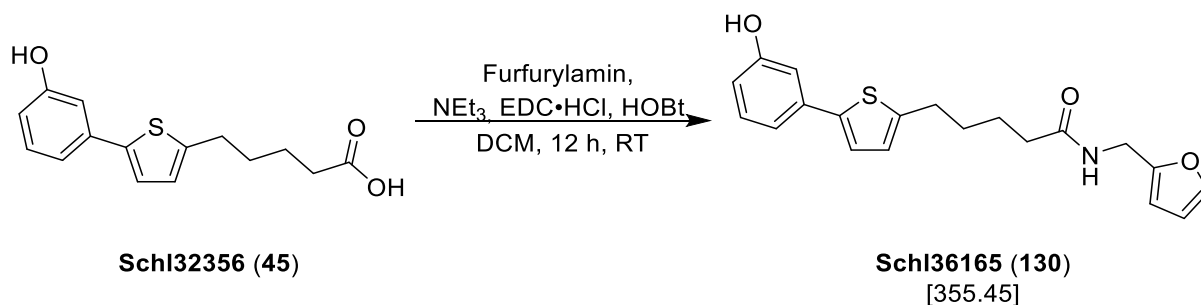
MS (ESI+): m/z (%) = 370 (5, [M+H]⁺), 392 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₀H₂₀NO₄S):

ber.: 370.1108

gef.: 370.1120.

Darstellung von *N*-(Furan-2-ylmethyl)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanamid (Schl36165; 130)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Furfurylamin (0.07 mL, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBt (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 50 mg (0.14 mmol, 19 %) des gewünschten Produkts **Schl36165** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 110 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 8.24 (t, $^3J = 5.1$ Hz, NH), 7.54 (s, 1H, Furan-CH), 7.22 (d, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.80 (d, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.37 (brs, 1H, Furan-CH), 6.20 (d, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, Furan-CH), 4.25 (d, $^3J = 5.6$ Hz, CH₂-Furan), 2.78 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.15 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.60 (brs, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 171.8 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 152.5 (1C, Furan-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 142.0 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Furan-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7

(1C, Phenyl-C), 110.4 (1C, Furan-C), 106.7 (1C, Furan-C), 35.4 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 34.8 (1C, Thiophenyl-CH₂), 30.7 (1C, NH-CH₂), 29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.7 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3398 (w), 3275 (w), 2933 (w), 1626 (m), 1592 (m), 1536 (m), 1507 (m), 1462 (w), 1448 (s), 1433 (w), 1393 (w), 1375 (w), 1341 (w), 1325 (w), 1279 (w), 1268 (w), 1243 (w), 1228 (m), 1188 (m), 1162 (w), 1139 (m), 1098 (w), 1067 (w), 1042 (w), 1004 (m), 940 (w), 883 (w), 866 (m), 841 (m), 804 (m), 774 (vs), 750 (m), 738 (s), 685 (m), 624 (w), 598 (m), 550 (s), 494 (s), 474 (w), 445 (m).

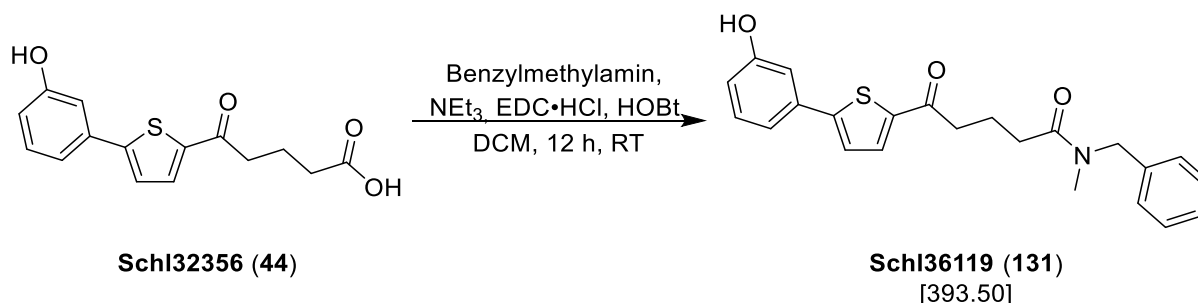
MS (ESI+): m/z (%) = 356 (10, [M+H]⁺), 378 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₀H₂₂NO₃S):

ber.: 356.1315

gef.: 356.1323.

Darstellung von *N*-Benzyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-*N*-methyl-5-oxopentanamid (Schl36119; 131)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), Benzylmethylamin (0.04 mL, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.07 mmol, 3.0 eq.), HOBt (140 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (197 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 211 mg (0.54 mmol, 78 %) des gewünschten Produkts **Schl36119** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.2$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 157 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 7.92-7.90 (m, 1H, Benzyl-CH), 7.56-7.54 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.37-7.17 (m, 7H, 2x Thiophen-CH, 4x Benzyl-CH), 7.11 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.57/4.52 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 3.03-2.95 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.90/2.81 (s, 3H, CH₃), 2.47-2.42 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.94-1.85 (m, 4H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 199.9 (1C, CO), 171.8 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 138.0/137.7 (1C, Benzyl-C), 134.3/133.9 (1C, Benzyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 128.7/128.5 (2C, Benzyl-C), 127.5/127.2 (2C, Benzyl-C), 127.0 (1C, Thiophen-C), 126.5 (1C, Phenyl-C), 124.9 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 52.3/49.8 (1C,

Benzyl-CH₂), 37.5 (1C, N-CH₃), 34.6/33.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 31.6/31.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 20.1/20.0 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3210 (w), 3087 (w), 3073 (w), 3055 (w), 3031 (w), 2972 (w), 2943 (w), 2903 (w), 1647 (s), 1608 (vs), 1579 (s), 1531 (w), 1494 (w), 1441 (s), 1412 (m), 1373 (w), 1352 (w), 1321 (m), 1289 (m), 1262 (m), 1240 (m), 1223 (m), 1200 (m), 1190 (m), 1180 (m), 1163 (m), 1152 (m), 1116 (m), 1080 (m), 1064 (m), 1029 (w), 995 (w), 947 (w), 886 (w), 872 (m), 844 (w), 817 (w), 804 (m), 770 (vs), 750 (m), 726 (s), 701 (m), 683 (m), 625 (m), 593 (w), 561 (w), 538 (w), 459 (w), 438 (m), 422 (m), 415 (m).

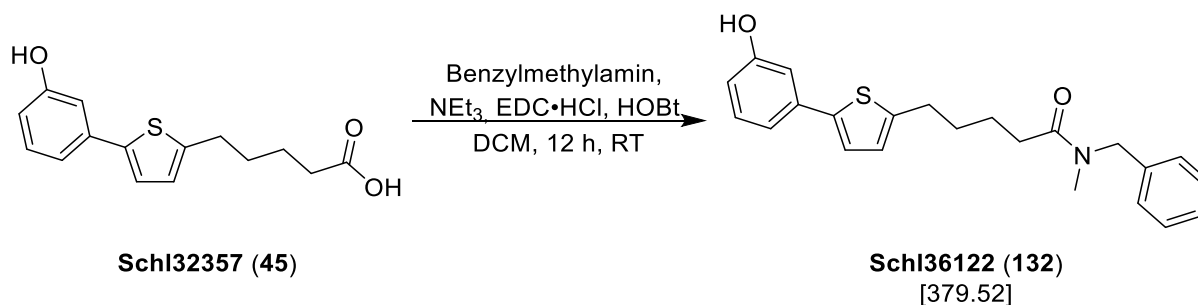
MS (ESI+): m/z (%) = 394 (100, [M+H]⁺), 316 (27, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₂₄NO₃S):

ber.: 394.1471

gef.: 394.1469.

Darstellung von *N*-Benzyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-*N*-methylpentanamid (Schl36122; 132)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Benzylmethylamin (0.06 mL, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBt (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1) und aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 116 mg (0.31 mmol, 43 %) des gewünschten Produkts **Schl36122** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 117 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.39-7.15 (m, 7H, 4x Benzyl-CH, Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.02-6.99 (m, 1H, Thiophen-CH), 6.96-6.95 (m, 1H, Phenyl-CH), 6.83-6.77 (m, 1H, Benzyl-CH), 6.67 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.57/4.50 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 2.84-2.73 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.90/2.80 (s, 3H, CH₃), 2.44-2.36 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.71-1.60 (m, 4H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 172.1 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.6 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 138.0/137.7 (1C, Benzyl-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 128.7/128.5 (2C, Benzyl-C), 127.4/127.2 (2C, Benzyl-C), 126.9/126.5 (1C, Benzyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C,

Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 52.4/49.9 (1C, Benzyl-CH₂), 34.7/33.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 33.1/31.7 (1C, N-CH₃), 30.8/30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.4/29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.3/24.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3179 (w), 3060 (w), 3029 (w), 2950 (w), 2927 (w), 2865 (w), 2836 (w), 1624 (vs), 1593 (s), 1546 (w), 1476 (m), 1445 (m), 1419 (m), 1374 (w), 1354 (w), 1313 (w), 1291 (m), 1241 (m), 1229 (m), 1198 (w), 1185 (w), 1163 (w), 1114 (w), 1085 (w), 1071 (w), 1046 (w), 1027 (w), 988 (w), 978 (w), 914 (w), 861 (m), 813 (s), 785 (m), 747 (m), 738 (m), 712 (m), 696 (s), 684 (s), 645 (w), 625 (w), 597 (m), 561 (w), 539 (w), 494 (w), 463 (w), 443 (w), 410 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 380 (100, [M+H]⁺).

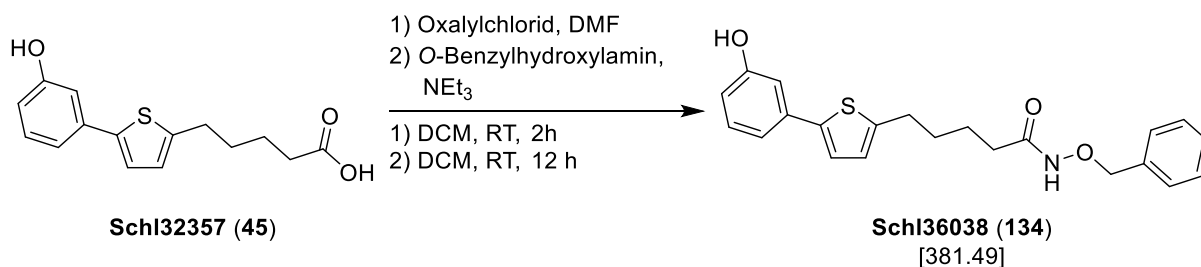
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₂₆NO₂S):

ber.: 380.1679 gef.: 380.1677.

m/z für M+H (C₂₃H₂₅NNaO₂S):

ber.: 402.1498 gef.: 402.1502.

Darstellung von *N*-(Benzyloxy)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanamid (Schl36038; 134)



Nach **AAV4**, **Methode C** aus **Schl32357** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), Oxalylchlorid (0.04 mL, 0.54 mmol, 1.5 eq.), DMF (kat. Mengen) in DCM (1.0 mL) und *O*-Benzylhydroxylamin (0.08 mL, 0.54 mmol, 1.5 eq.), NEt₃ (0.08 mL, 0.54 mmol, 1.5 eq.) in DCM (1.0 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 4:1 → 1:1). Es wurden 98.0 mg (0.26 mmol, 72 %) des gewünschten Produkts **Schl36038** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 117 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 10.93 (s, 1H, NH-O), 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.37-7.34 (m, 5H, Phenyl-CH), 7.22 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.96 (t, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.78 (s, 2H, NH-O-CH₂), 2.77 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 1.99 (brs, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.58 (brs, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 169.1 (1C, CO-NH), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.3 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.1 (1C, Thiophen-C), 130.0 (2C, Phenyl-C), 128.7 (1C, Phenyl-C), 128.2 (2C, Phenyl-C), 128.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.4 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 76.7 (1C, NH-O-CH₂), 31.9 (1C,

Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, 34.4 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.0 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3248 (m), 3064 (m), 2982 (w), 2948 (m), 2931 (m), 2836 (m), 1736 (m), 1662 (m), 1635 (m), 1594 (vs), 1546 (w), 1475 (m), 1459 (m), 1442 (s), 1427 (m), 1372 (m), 1310 (w), 1292 (m), 1238 (m), 1221 (s), 1196 (m), 1164 (m), 1084 (w), 1052 (m), 1026 (m), 982 (m), 915 (m), 854 (m), 803 (m), 779 (m), 744 (s), 698 (s), 685 (m), 624 (w), 605 (w), 518 (w), 495 (m), 467 (m), 440 (m), 407 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 399 (20, [M+NH₄]⁺), 404 (10, [M+Na]⁺).

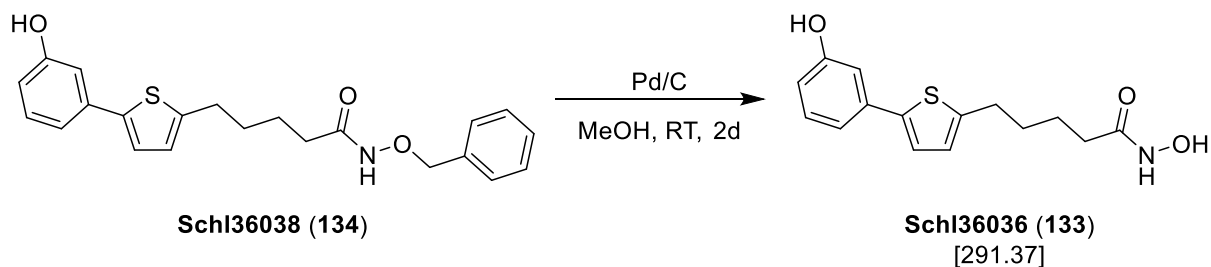
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₂H₂₄NO₃S):

ber.: 382.1471 gef.: 382.1486.

m/z für M+Na (C₂₂H₂₃NNaO₃S):

ber.: 404.1291 gef.: 404.1305.

Darstellung von *N*-Hydroxy-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanamid (Schl36036; 133)



Nach **AAV5** aus **Schl36038** (90.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.) und Pd/C 10 wt.% (2.6 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq.) in MeOH (10 mL). Das Rohprodukt wurde über die präparative HPLC gereinigt (MeCN:H₂O + 0.1 % TFA). Es wurden 18.0 mg (0.06 mmol, 25 %) des gewünschten Produkts **Schl36036** als farbloser Feststoff erhalten.

HPLC: >99% (46.8% MeCN).

Smp.: 176 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 10.33 (s, 1H, NH-OH), 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 8.64 (s, 1H, NH-OH), 7.22 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.96 (t, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, Phenyl-CH), 2.78 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 1.99 (t, ³J = 6.8 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.64-1.55 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 168.9 (1C, CO-NH), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.3 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.1 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 31.9 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.6 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3340 (m), 3206 (w), 3046 (w), 2995 (w), 2914 (m), 2855 (m), 2800 (m), 2725 (w), 2672 (w), 2608 (w), 1656 (vs), 1587 (s),

1496 (m), 1473 (s), 1459 (s), 1415 (m), 1377 (w), 1316 (w), 1286 (w), 1250 (w), 1220 (s), 1193 (m), 1163 (m), 1143 (w), 1083 (w), 1055 (w), 1024 (w), 987 (w), 970 (m), 876 (w), 868 (w), 854 (m), 808 (m), 775 (s), 724 (w), 685 (m), 622 (w), 592 (w), 494 (m), 446 (s).

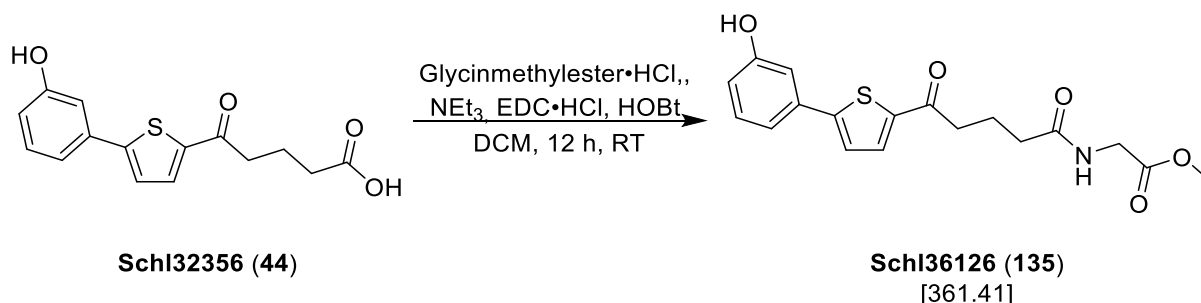
MS (ESI+): m/z (%) = 292 (60, [M+H]⁺), 309 (10, [M+NH₄]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₅H₁₈NO₃S):

ber.: 292.1002

gef.: 292.1001.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)glycinat (Schl36126; 135)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), Glycinmethylester·HCl (87.0 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.10 mmol, 3.0 eq.), HOBt (140 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (199 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:2) und aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 197 mg (0.55 mmol, 80 %) des gewünschten Produkts **Schl36126** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ (Cyclohexan:EtOAc 1:3).

Smp.: 135 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 8.28 (t, $^3J = 5.7$ Hz, NH), 7.91 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.83 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 2H, NH-CH₂), 3.63 (s, 3H, CH₃), 2.79 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.23 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.86 (quin, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 192.7 (1C, CO-CH₂), 172.4 (1C, CO-OMe), 170.6 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 151.4 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.9 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6

(1C, Phenyl-C), 51.7 (1C, CH₃), 40.6 (1C, NH-CH₂), 37.2 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 34.0 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.3 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3394 (m), 3296 (w), 3241 (w), 3226 (w), 2945 (w), 2903 (w), 1735 (m), 1681 (m), 1654 (w), 1629 (s), 1595 (m), 1529 (m), 1459 (s), 1435 (m), 1409 (w), 1400 (w), 1376 (m), 1323 (w), 1289 (w), 1213 (s), 1203 (vs), 1164 (m), 1112 (w), 1092 (m), 1062 (w), 1037 (w), 1004 (w), 994 (w), 967 (w), 945 (w), 863 (m), 810 (m), 790 (m), 756 (w), 712 (w), 683 (m), 662 (m), 645 (m), 608 (w), 584 (w), 560 (m), 545 (w), 534 (w), 507 (w), 494 (w), 462 (w), 455 (w), 436 (m), 410 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 362 (100, [M+H]⁺), 379 (14, [M+NH₄]⁺), 384 (14, [M+Na]⁺).

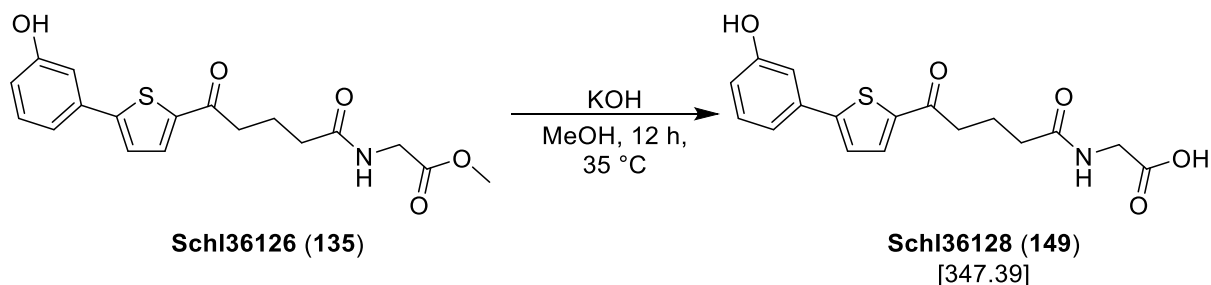
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₈H₂₀NO₅S):

ber.: 362.1057 gef.: 362.1055.

m/z für M+Na (C₁₈H₁₉NNaO₅S):

ber.: 384.0876 gef.: 384.0800.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-glycin (Schl36128; 149)



Nach **AAV7, Methode A** aus **Schl36126** (120 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.) und KOH (55 mg, 0.99 mmol, 3.0 eq.) in MeOH (2 mL). Das Rohprodukt wurde mit EtOAc gewaschen. Es wurden 59 mg (0.19 mmol, 58 %) des gewünschten Produkts **Schl36128** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 206 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.49 (s, 1H, COOH), 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 8.16 (t, ³J = 5.4 Hz, NH), 7.90 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.54 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.18 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, ³J = 6.7 Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.74 (d, ³J = 5.5 Hz, 2H, NH-CH₂), 2.98 (t, ³J = 6.8 Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.22 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.90-1.83 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 192.8 (1C, Thiophenyl-CO), 172.2 (1C, COOH), 171.5 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 151.4 (1C, Thiophen-C), 142.3 (1C, Thiophen-C), 134.3/133.9 (1C, Thiophen-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 114.5 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 40.6 (1C, NH-CH₂), 37.2 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 34.1 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3427 (w), 3258 (w), 2476 (w), 1712 (m), 1648 (s), 1606 (s), 1579 (vs), 1540 (m), 1532 (m), 1495 (w), 1444 (s), 1416 (m),

1406 (m), 1325 (m), 1299 (w), 1265 (m), 1245 (m), 1224 (m), 1210 (m), 1188 (m), 1109 (m), 1085 (w), 1061 (w), 1032 (w), 994 (w), 934 (m), 904 (m), 884 (m), 846 (m), 809 (m), 773 (vs), 755 (m), 685 (m), 668 (s), 643 (m), 585 (m), 551 (m), 537 (m), 502 (w), 479 (w), 433 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 348 (100, $[M+H]^+$), 365 (5, $[M+NH_4]^+$), 370 (26, $[M+Na]^+$).

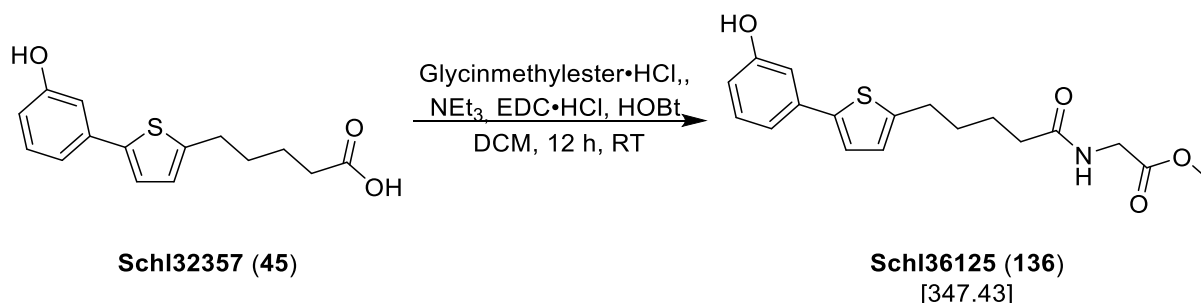
HRMS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{17}H_{17}NO_5S$):

ber.: 348.0900 gef.: 348.0900.

m/z für $M+Na$ ($C_{17}H_{17}NNaO_5S$):

ber.: 370.0720 gef.: 370.0721.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-glycinat (Schl36125; 136)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), Glycinmethylester·HCl (91.0 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBt (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:2) und aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 190 mg (0.55 mmol, 76 %) des gewünschten Produkts **Schl36125** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 131 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 8.24 (t, $^3J = 6.1$ Hz, NH), 7.22 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.81 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 2H, NH-CH₂), 3.61 (s, 3H, CH₃), 2.79 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.18 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.67-1.54 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 172.6 (1C, CO-OMe), 170.5 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C,

Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 51.6 (1C, CH₃), 40.5 (1C, NH-CH₂), 34.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.5 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3390 (w), 3211 (w), 3189 (w), 3170 (w), 2941 (w), 2910 (w), 2848 (w), 2175 (w), 2023 (w), 1743 (s), 1624 (m), 1595 (m), 1542 (m), 1508 (m), 1475 (w), 1458 (w), 1443 (m), 1433 (s), 1409 (w), 1395 (m), 1359 (m), 1322 (w), 1292 (w), 1259 (w), 1225 (s), 1210 (m), 1197 (m), 1162 (m), 1123 (m), 1084 (w), 1065 (w), 1048 (w), 1017 (w), 987 (w), 972 (m), 855 (m), 808 (m), 777 (m), 734 (m), 685 (m), 668 (w), 618 (m), 591 (m), 564 (w), 539 (s), 522 (vs), 493 (s), 484 (m), 457 (w), 442 (m), 423 (w), 411 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 348 (100, [M+H]⁺), 365 (35, [M+NH₄]⁺), 370 (10, [M+Na]⁺).

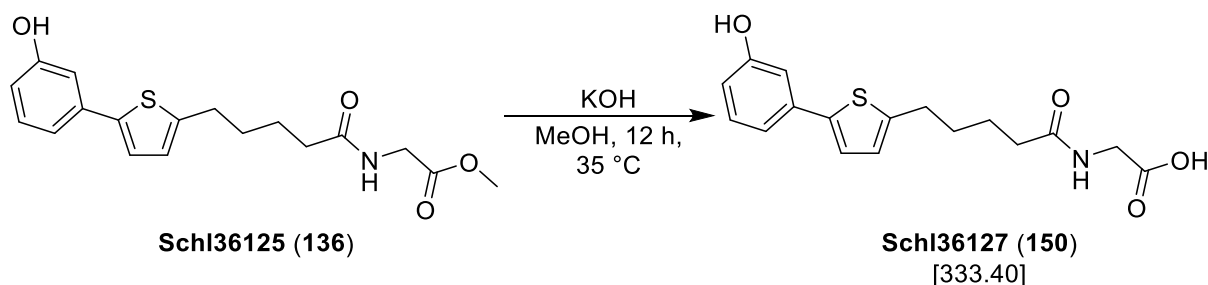
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₈H₂₂NO₄S):

ber.: 348.1264 gef.: 348.1260.

m/z für M+Na (C₁₈H₂₁NNaO₄S):

ber.: 370.1083 gef.: 370.1086.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)glycin (Schl36127; 150)



Nach **AAV7, Methode A** aus **Schl36125** (120 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.) und KOH (55 mg, 0.99 mmol, 3.0 eq.) in MeOH (2 mL). Das Rohprodukt wurde aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 59 mg (0.18 mmol, 55 %) des gewünschten Produkts **Schl36127** als beiger Feststoff erhalten.

Smp.: 155 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.45 (s, 1H, COOH), 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 8.11 (t, ³J = 5.9 Hz, NH), 7.21 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.72 (d, ³J = 5.9 Hz, 2H, NH-CH₂), 2.79 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.17 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.54 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 172.3 (1C, COOH), 171.4 (1C, CO-NH), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.4 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 40.5 (1C, NH-CH₂), 34.7 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.5 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3357 (w), 3318 (w), 2911 (w), 2856 (w), 1724 (s), 1645 (m), 1611 (m), 1579 (m), 1546 (m), 1500 (m), 1473 (m), 1459 (m), 1440 (m), 1427 (m), 1414 (m), 1348 (m), 1311 (m), 1236 (s), 1212 (vs), 1181 (m), 1164 (m), 1106 (w), 1069 (w), 1052 (w), 1039 (w), 1013 (w), 995 (w), 985 (w), 909 (w), 892 (w), 858 (m), 841 (s), 800 (w), 790 (w), 773 (vs), 731 (w), 683 (m), 655 (m), 627 (m), 603 (w), 584 (w), 568 (w), 547 (w), 533 (m), 495 (s), 477 (m), 458 (w), 441 (s), 423 (w), 404 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 334 (100, [M+H]⁺), 351 (50, [M+NH₄]⁺), 356 (17, [M+Na]⁺).

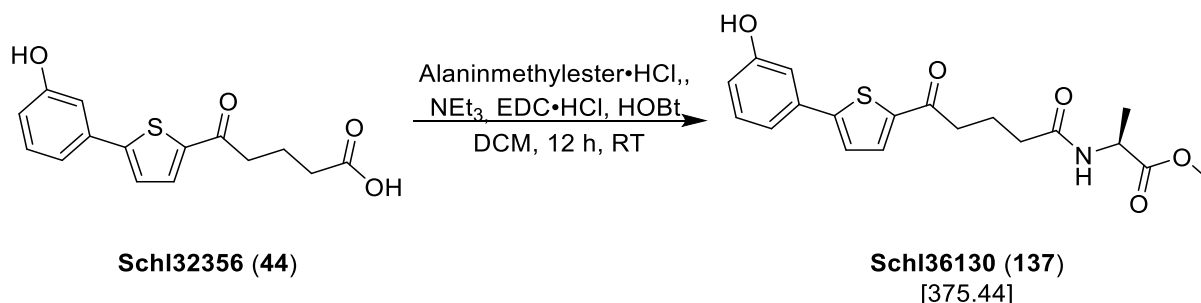
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₂₀NO₄S):

ber.: 334.1108 gef.: 334.1111.

m/z für M+Na (C₁₇H₁₉NNaO₄S):

ber.: 356.0927 gef.: 356.0937.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-alaninat (Schl36130; 137)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), L-Alaninmethylester·HCl (96 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.10 mmol, 3.0 eq.), HOBT (140 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (199 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:2). Es wurden 186 mg (0.50 mmol, 72 %) des gewünschten Produkts **Schl36130** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 125 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 8.26 (d, $^3J = 7.4$ Hz, NH), 7.90 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.56 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.19 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.29-4.22 (m, 1H, NH-CH), 3.62 (s, 3H, COOCH₃), 2.96 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.20 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.89-1.82 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 1.26 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.7 (1C, CO), 173.3 (1C, CO-OMe), 171.7 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 51.7 (1C, COOCH₃), 47.5 (1C, NH-CH), 37.2 (1C,

Thiophenyl-CO-CH₂), 33.9 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.3 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 16.84 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3409 (w), 3248 (w), 2953 (w), 2899 (w), 1739 (m), 1654 (vs), 1592 (m), 1515 (m), 1441 (s), 1416 (m), 1382 (w), 1336 (m), 1316 (w), 1300 (w), 1274 (w), 1265 (w), 1218 (s), 1195 (m), 1179 (m), 1160 (m), 1148 (m), 1076 (w), 1051 (m), 994 (w), 978 (w), 932 (w), 867 (w), 844 (w), 817 (w), 792 (w), 782 (m), 747 (m), 687 (m), 647 (w), 603 (w), 582 (w), 549 (w), 511 (w), 471 (m), 449 (w), 435 (w), 421 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 376 (100, [M+H]⁺), 393 (7, [M+NH₄]⁺), 397 (13, [M+Na]⁺).

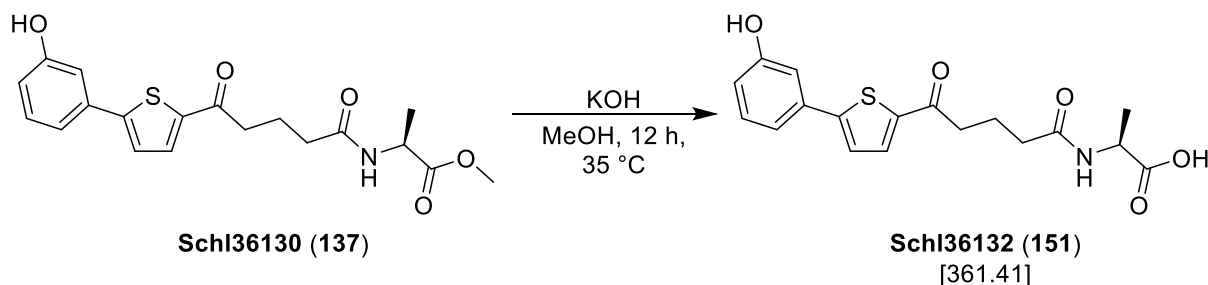
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₂NO₅S):

ber.: 376.1213 gef.: 376.1214.

m/z für M+Na (C₁₉H₂₁NNaO₅S):

ber.: 398.1033 gef.: 398.1041.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-alanin (Schl36132; 151)



Nach **AAV7, Methode A** aus **Schl36130** (120 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.) und KOH (54 mg, 0.96 mmol, 3.0 eq.) in MeOH (2 mL). Das Rohprodukt wurde mit EtOAc gewaschen. Es wurden 52 mg (0.14 mmol, 44 %) des gewünschten Produkts **Schl36132** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 155 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.42 (s, 1H, COOH), 9.71 (s, 1H, Ph-OH), 8.13 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, NH), 7.90 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.54 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.28-7.11 (m, 3H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.23-4.16 (m, 1H, NH-CH), 2.96 (brs, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.20 (brs, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.85 (brs, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 1.25 (d, $^3J = 7.2$ Hz, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.8 (1C, Thiophenyl-C=O), 174.4 (1C, C=O), 171.6 (1C, C=O-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 151.4 (1C, Thiophen-C), 142.3 (1C, Thiophen-C), 134.3/133.9 (1C, Thiophen-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 124.9 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 114.5 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 47.5 (1C, NH-CH), 37.2 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 34.1 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 17.1 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3287 (m), 3082 (w), 2943 (w), 1727 (m), 1630 (vs), 1595 (s), 1530 (m), 1455 (s), 1407 (s), 1373 (m), 1319 (m), 1288 (m), 1221 (s), 1163 (s), 1093 (w), 1056 (w), 1003 (w), 995 (w), 928 (w),

864 (w), 806 (m), 782 (m), 753 (w), 683 (m), 646 (w), 584 (w), 533 (w), 509 (w), 434 (w).

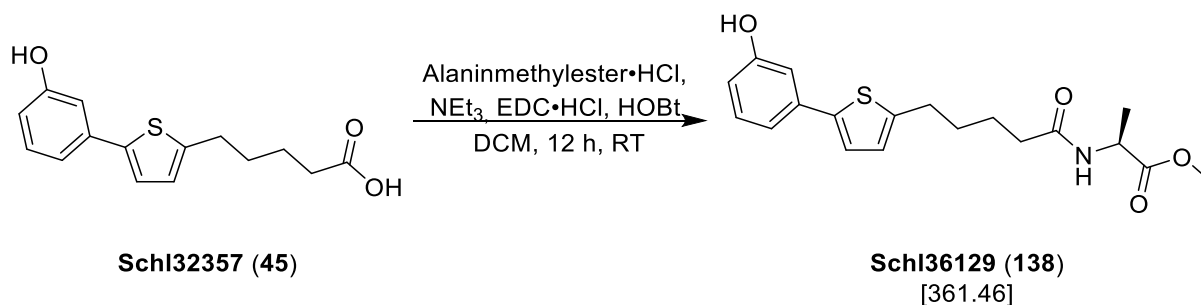
MS (ESI+): m/z (%) = 362 (100, $[M+H]^+$), 379 (10, $[M+NH_4]^+$).

HRMS (ESI-): m/z für M-H ($C_{18}H_{18}NO_5S$):

ber.: 360.0911

gef.: 360.0907.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-alaninat (Schl36129; 138)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), L-Alaninmethylester·HCl (100 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 196 mg (0.54 mmol, 75 %) des gewünschten Produkts **Schl36129** als blass-gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 79 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 8.22 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 7.22 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02-7.00 (m, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.68-6.65 (m, 1H, Phenyl-CH), 4.29-4.21 (m, CO-NH-CH), 3.60 (s, 3H, COOCH₃), 2.79 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.15 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.64-1.55 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.26 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 173.2 (1C, CO-OMe), 171.9 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.4 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 51.7 (1C, COOCH₃), 47.4 (1C, NH-CH), 34.5 (1C,

Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.5 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 16.9 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3335 (w), 3168 (w), 2943 (m), 2870 (w), 1746 (m), 1735 (m), 1655 (m), 1638 (m), 1595 (m), 1539 (s), 1476 (m), 1459 (m), 1445 (m), 1434 (m), 1418 (m), 1377 (m), 1345 (m), 1310 (m), 1287 (m), 1258 (m), 1238 (m), 1219 (s), 1209 (vs), 1162 (m), 1077 (m), 1059 (m), 1045 (m), 987 (m), 952 (m), 910 (m), 854 (m), 807 (s), 778 (s), 733 (m), 689 (s), 624 (m), 549 (m), 507 (m), 443 (m), 406 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 362 (100, [M+H]⁺), 379 (21, [M+NH₄]⁺), 384 (5, [M+Na]⁺).

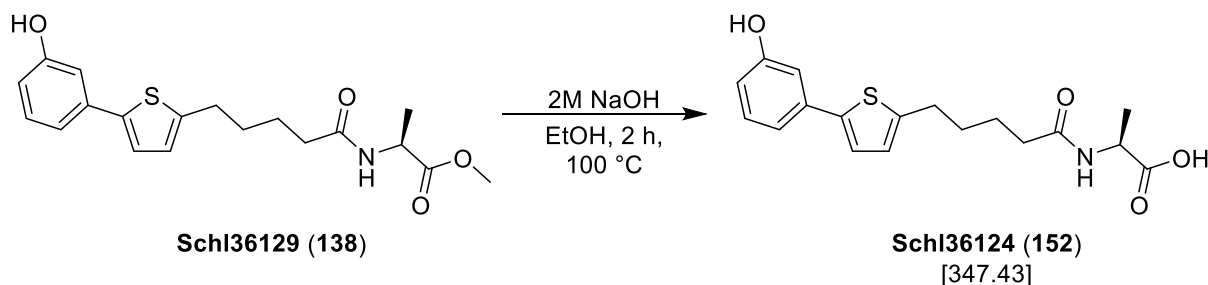
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₄NO₄S):

ber.: 3362.1421 gef.: 362.1427.

m/z für M+Na (C₁₉H₂₃NNaO₄S):

ber.: 384.1240 gef.: 384.1248.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-alanin (Schl36124; 152)



Nach **AAV7, Methode B** aus **Schl36129** (70 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) und 2M NaOH (1.0 mL) in EtOH (2 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc + 0.1% Ameisensäure). Es wurden 39 mg (0.11 mmol, 58 %) des gewünschten Produkts **Schl36124** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (EtOAc + 0.1% Ameisensäure).

Smp.: 118 °C.

¹H-NMR: (DMSO-*D*₆, 500 MHz), δ [ppm] = 12.41 (s, 1H, COOH), 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 8.07 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.22-4.16 (m, 1H, CO-NH-CH), 2.78 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.15 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.66-1.54 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.25 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-*D*₆, 125 MHz), δ [ppm] = 174.2 (1C, COOH), 171.8 (1C, CO-NH), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 47.3 (1C, NH-CH), 34.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH), 30.5 (1C,

Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 17.2 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3330 (m), 2937 (w), 2551 (w), 1722 (s), 1635 (s), 1614 (m), 1583 (m), 1552 (s), 1505 (m), 1482 (m), 1456 (m), 1415 (m), 1385 (w), 1288 (m), 1225 (s), 1185 (s), 1185 (m), 1166 (s), 1055 (w), 986 (m), 942 (m), 932 (m), 851 (m), 798 (s), 772 (vs), 740 (w), 679 (m), 612 (m), 572 (m), 534 (w), 470 (w), 612 (m), 572 (m), 534 (w), 470 (w), 440 (m), 418 (w), 409 (w).

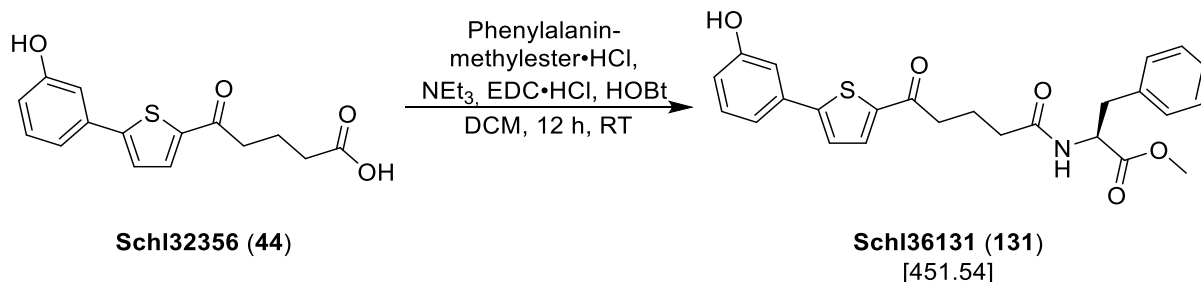
MS (ESI+): m/z (%) = 384 (100, [M+H]⁺), 365 (100, [M+NH₄]⁺).

HRMS (ESI-): m/z für M+H (C₁₈H₂₀NO₄S):

ber.: 346.1119

gef.: 346.1115.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-phenylalaninat (Schl36131; 139)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), L-Phenylalaninmethylester·HCl (149 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.10 mmol, 3.0 eq.), HOBT (140 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (199 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 189 mg (0.42 mmol, 61 %) des gewünschten Produkts **Schl36131** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 142 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 8.31 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 7.82 (d, $^4J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.28-7.15 (m, 7H, 2x Phenyl-CH, 5x Benzyl-CH), 7.11 (t, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.52-4.47 (m, 1H, NH-CH), 3.60 (s, 3H, COOCH₃), 3.06-2.87 (m, 2H, Benzyl-CH₂), 2.84 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.19-2.09 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.81-1.74 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.6 (1C, CO), 172.2 (1C, CO-OMe), 171.8 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.1 (1C, Thiophen-C), 137.3 (1C, Benzyl-C), 134.2 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 129.0 (2C, Benzyl-C), 128.2 (2C, Benzyl-C), 126.4 (1C,

Benzyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 53.4 (1C, COOCH₃), 51.8 (1C, NH-CH), 37.1 (1C, Benzyl-CH₂), 36.6 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 34.0 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.2 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3314 (w), 2957 (w), 1750 (s), 1731 (m), 1651 (vs), 1632 (vs), 1595 (m), 1514 (s), 1454 (s), 1440 (s), 1409 (w), 1372 (w), 1314 (w), 1286 (w), 1273 (w), 1247 (w), 1223 (w), 1200 (s), 1173 (s), 1122 (w), 1087 (w), 1051 (w), 1004 (w), 994 (w), 985 (w), 928 (m), 866 (m), 841 (w), 807 (m), 785 (m), 751 (m), 725 (m), 699 (m), 685 (w), 637 (w), 586 (w), 565 (w), 549 (w), 531 (w), 523 (w), 509 (w), 491 (w), 465 (m), 434 (m), 403 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 452 (21, [M+H]⁺).

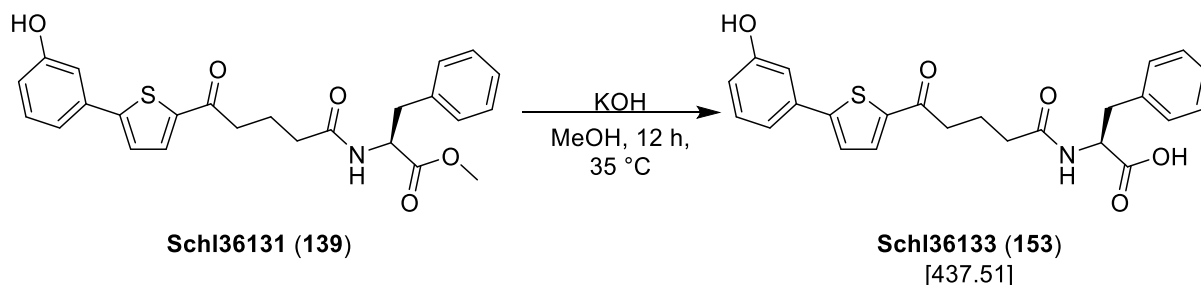
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₆NO₅S):

ber.: 452.1526 gef.: 452.1532.

m/z für M+Na (C₂₅H₂₅NNaO₅S):

ber.: 474.1346 gef.: 474.1362.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-phenylalanin (Schl36133; 153)



Nach **AAV7, Methode A** aus **Schl36131** (120 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.) und KOH (15 mg, 0.27 mmol, 3.0 eq.) in MeOH (2 mL). Es wurden 84 mg (0.19 mmol, 70 %) des gewünschten Produkts **Schl36133** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 144 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.64 (s, 1H, COOH), 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 8.16 (d, ³J = 8.2 Hz, NH), 7.81 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.28-7.14 (m, 7H, 2x Phenyl-CH, 5x Benzyl-CH), 7.11 (t, ³J = 1.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (ddd, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.48-4.42 (m, 1H, NH-CH), 3.07 (dd, ³J = 4.8 Hz, ²J = 13.9 Hz, 1H, Benzyl-CHH), 2.88-2.81 (m, 3H, Thiophenyl-CO-CH₂, Benzyl-CHH), 2.18-2.08 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.77 (quin, ³J = 7.3 Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.6 (1C, Thiophenyl-CO), 173.2 (1C, COOH), 171.7 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.1 (1C, Thiophen-C), 137.8 (1C, Benzyl-C), 134.1 (1C, Thiophen-C), 133.8 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 129.0 (2C, Benzyl-C), 128.1 (2C, Benzyl-C), 126.3 (1C, Benzyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 53.3 (1C, NH-CH), 37.1 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 36.7 (1C, Benzyl-CH₂), 34.1 (1C,

Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.3 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3341 (w), 3288 (w), 3262 (w), 3230 (w), 3185 (w), 3082 (w), 3065 (w), 3028 (w), 2921 (w), 1718 (m), 1630 (vs), 1594 (m), 1528 (m), 1497 (w), 1455 (s), 1438 (m), 1407 (m), 1380 (w), 1317 (m), 1286 (m), 1239 (m), 1222 (s), 1165 (m), 1114 (w), 1093 (w), 1056 (w), 1032 (w), 1003 (w), 995 (w), 925 (w), 865 (m), 807 (s), 783 (m), 749 (m), 698 (s), 685 (s), 640 (m), 587 (m), 537 (m), 509 (m), 488 (m), 475 (m), 463 (m), 434 (m), 409 (m), 403 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 438 (100, [M+H]⁺), 455 (10, [M+NH₄]⁺).

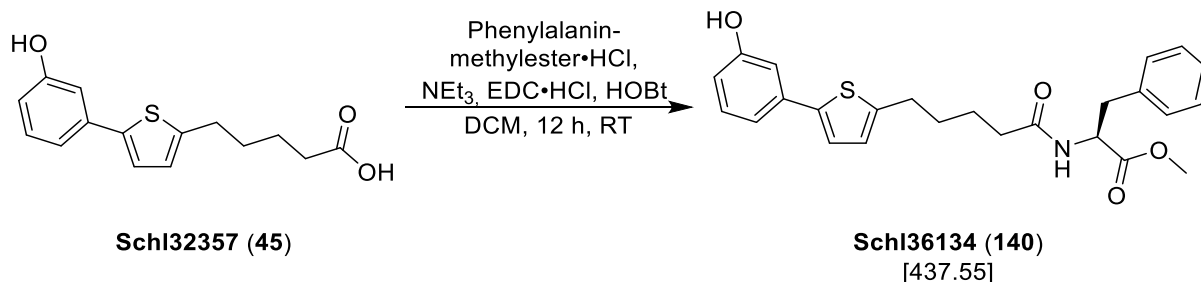
HRMS (ESI-): m/z für M-H (C₂₄H₂₄NO₅S):

ber.: 438.1370 gef.: 438.1362.

m/z für M+Na (C₂₄H₂₃NNaO₅S):

ber.: 460.1189 gef.: 460.1187.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-*L*-phenylalaninat (Schl36134; 140)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), *L*-Phenylalaninmethylester·HCl (155 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 2:1 → 1:1). Es wurden 220 mg (0.50 mmol, 69 %) des gewünschten Produkts **Schl36134** als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.36$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 8.26 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 7.27-7.15 (m, 7H, Thiophen-CH, 6x Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.48-7.34/6.96-6.95 (m, 1H, Phenyl-CH), 6.87/6.79 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.82/6.67 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.50-4.45 (m, 1H, CO-NH-CH), 3.59 (s, 3H, CH₃), 3.03 (dd, $^3J = 5.4$ Hz, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.87 (dd, $^3J = 9.6$ Hz, $^2J = 13.7$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.73 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.10 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.50-1.48 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂). Das Spektrum weist einen doppelten Signalsatz (14%) auf.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 172.1 (1C, CO-OMe), 172.0 (1C, CO-NH), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.4/144.4 (1C, Thiophen-C), 140.8/140.8 (1C, Thiophen-C), 137.3/137.3 (1C, Phenyl-C),

135.2/135.2 (1C, Thiophen-C), 130.0/130.0 (1C, Phenyl-C),
 129.0/129.0 (2C, Phenyl-C), 128.1/128.1 (2C, Phenyl-C),
 126.4/126.4 (1C, Phenyl-C), 125.5/125.5 (1C, Phenyl-C),
 123.0/123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8/115.8 (1C, Phenyl-C),
 114.3/114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7/111.7 (1C, Phenyl-C),
 53.3/53.3 (1C, CH₃), 51.7/51.7 (1C, NH-CH), 36.6/36.6 (1C,
 NH-CH-CH), 34.6/34.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂),
 30.3/30.3 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1/29.1 (1C,
 Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.5/24.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).
 Hier ebenfalls ist ein doppelter Signalsatz zu erkennen, weicht
 jedoch aufgerundet nicht von den hier geschriebenen Werten der
 Signale ab.

IR: ν [cm⁻¹] = 3288 (w), 3064 (w), 3029 (w), 2931 (w), 2858 (w), 1740
 (m), 1646 (s), 1596 (m), 1580 (m), 1527 (m), 1497 (m), 1438 (s),
 1362 (m), 1281 (m), 1215 (vs), 1178 (s), 1160 (s), 1129 (m), 1081
 (w), 1060 (w), 1031 (w), 990 (m), 858 (m), 842 (m), 803 (m), 778
 (s), 743 (m), 698 (s), 624 (m), 603 (w), 567 (w), 533 (w), 516 (w),
 492 (m), 445 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 438 (100, [M+H]⁺), 455 (85, [M+NH₄]⁺).

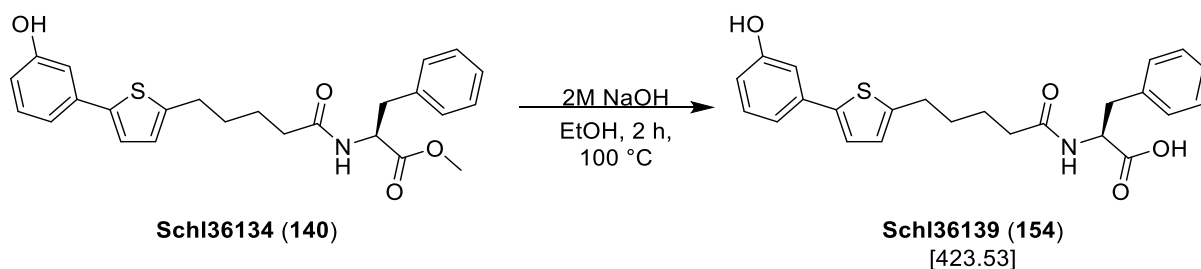
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₈NO₄S):

ber.: 438.1734 gef.: 438.1739.

m/z für M+Na (C₂₅H₂₇NNaO₄S):

ber.: 460.1553 gef.: 460.1561.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-phenylalanin (Schl36139; 154)



Nach **AAV7**, **Methode B** aus **Schl36134** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.) und 2M NaOH (1.0 mL) in EtOH (2 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1% Ameisensäure). Es wurden 49 mg (0.12 mmol, 43 %) des gewünschten Produkts **Schl36139** als beiger Feststoff erhalten.

DC: 0.47 (EtOAc + 0.1% Ameisensäure).

Smp.: $R_f = 72$ °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 12.64 (1H, COOH), 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 8.09 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 7.26-7.15 (m, 7H, Thiophen-CH, Phenyl-CH, 5x Phenyl_{Ala}-CH), 7.01 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.96 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.76 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.44-4.40 (m, 1H, NH-CH), 3.02 (dd, $^3J = 5.0$ Hz, $^2J = 14.1$ Hz, NH-CH-CHH), 2.83 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^2J = 14.0$ Hz, NH-CH-CHH), 2.72 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.09 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.50-1.46 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 173.1 (1C, COOH), 171.9 (1C, CO-NH), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.4 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 137.7 (1C, Phenyl-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 129.0 (2C, Phenyl-C), 128.1 (2C, Phenyl-C), 126.3 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C),

111.7 (1C, Phenyl-C), 53.2 (1C, NH-CH), 36.7 (1C, NH-CH-CH₂), 34.7 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.3 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3315 (m), 3299 (m), 3272 (m), 3249 (m), 3183 (m), 3066 (m), 3030 (m), 2926 (m), 2859 (m), 2807 (m), 1717 (s), 1648 (m), 1636 (m), 1594 (s), 1579 (s), 1541 (s), 1523 (s), 1508 (s), 1497 (s), 1474 (m), 1446 (s), 1340 (m), 1314 (m), 1288 (m), 1218 (vs), 1178 (s), 1162 (s), 1082 (w), 1059 (w), 989 (w), 855 (m), 840 (m), 802 (m), 777 (s), 738 (m), 697 (s), 534 (w), 487 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 424 (50, [M+H]⁺), 446 (100, [M+Na]⁺).

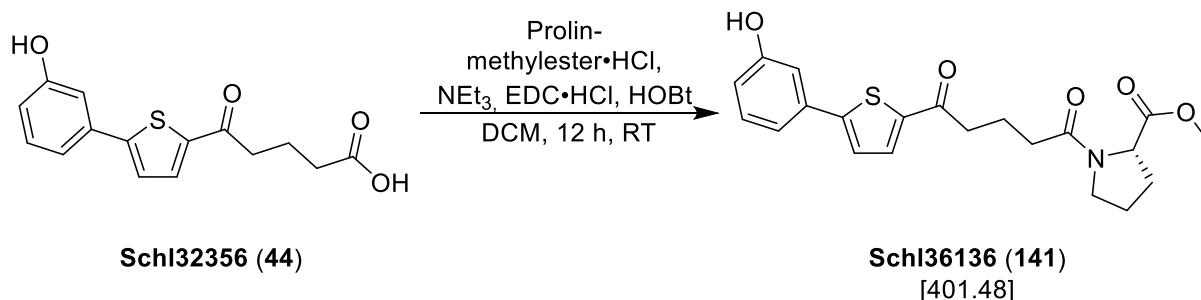
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₄H₂₆NO₄S):

ber.: 424.1577 gef.: 424.1571.

m/z für M+Na (C₂₄H₂₅NNaO₄S):

ber.: 446.1396 gef.: 446.1393.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-prolinat (Schl36136; 141)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), L-Prolinmethylester·HCl (108 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.10 mmol, 3.0 eq.), HOBT (140 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (199 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:4) und anschließend aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 217 mg (0.54 mmol, 78 %) des gewünschten Produkts **Schl36136** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 158 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.69 (s, 1H, Ph-OH), 7.91 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.20-7.18 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.59/4.30 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 4.3$ Hz, 1H, N-CH), 3.67/3.62 (s, 3H, COOCH₃), 3.54-3.38 (m, 2H, Prolin-CH₂), 3.00-2.93 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.41-2.31 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.21-2.01 (m, 1H, Prolin-CHH), 1.93-1.80 (m, 5H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂, Prolin-CHH, Prolin-CH₂). Doppelter Signalsatz aufgrund der *cis-trans*-Isomerie der Amidbindung.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.8 (1C, CO), 172.6 (1C, COOMe), 170.4 (1C, CO-N), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C,

Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Thiophen-C), 133.8 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.5 (1C, Phenyl-C), 58.5/58.1 (1C, N-CH), 52.3/51.7 (1C, COOCH₃), 46.5/45.9 (1C, Prolin-C), 37.3/37.2 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 32.5/32.3 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 30.7/28.7 (1C, Prolin-C), 24.4/22.1 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 19.6/19.5 (1C, Prolin-C). Doppelter Signalsatz aufgrund der *cis-trans*-Isomerie der Amidbindung.

IR: ν [cm⁻¹] = 3160 (w), 2953 (w), 2896 (w), 1758 (m), 1742 (m), 1655 (m), 1615 (m), 1592 (m), 1536 (w), 1509 (w), 1444 (vs), 1412 (m), 1359 (w), 1338 (m), 1260 (w), 1223 (m), 1199 (m), 1180 (s), 1167 (s), 1100 (w), 1071 (w), 1056 (w), 1016 (w), 994 (w), 955 (w), 935 (w), 867 (m), 845 (m), 835 (w), 809 (w), 788 (w), 746 (m), 712 (w), 688 (m), 588 (w), 553 (w), 475 (w), 437 (w), 436 (w), 406 (w).

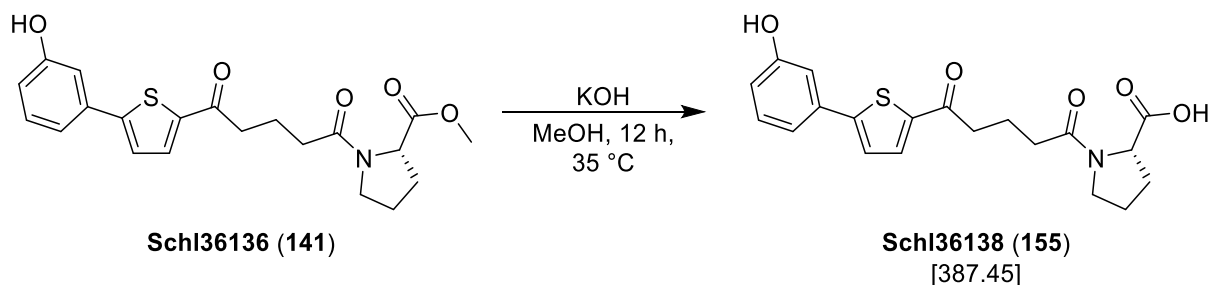
MS (ESI+): m/z (%) = 402 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₄NO₅S):

ber.: 402.1370

gef.: 402.1382.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-prolin (Schl36138; 155)



Nach **AAV7, Methode A** aus **Schl36136** (140 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) und KOH (59 mg, 1.05 mmol, 3.0 eq.) in MeOH (3 mL). Es wurden 62 mg (0.16 mmol, 46 %) des gewünschten Produkts **Schl36138** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 184 °C.

HPLC: >99% (42% MeCN).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.42 (1C, COOH), 9.69 (s, 1H, Ph-OH), 7.91 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.54 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.27 (t, ³J = 7.2 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.19 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.10 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.23 (d, ³J = 7.2/8.2 Hz, 1H, N-CH), 3.49 (brs, 2H, Prolin-CH₂), 3.01-2.94 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.36 (brs, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.07 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 1.91-1.84 (m, 4H, Prolin-CH₂). Doppelter Signalsatz aufgrund der *cis-trans*-Isomerie von Prolin.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 192.9 (1C, CO), 173.6 (1C, COOH), 170.3 (1C, CO-N), 158.0 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 58.3 (1C, Prolin-CH), 46.5 (1C, Prolin-CH₂), 37.3 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 32.6 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂).

Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 28.9 (1C, Prolin-CH₂), 24.4 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 19.6 (1C, Prolin-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2956 (w), 2362 (w), 2162 (w), 2020 (w), 1977 (w), 1748 (w), 1733 (m), 1717 (m), 1700 (m), 1648 (m), 1670 (m), 1653 (m), 1624 (vs), 1594 (s), 1578 (s), 1559 (s), 1541 (m), 1533 (m), 1522 (m), 1507 (m), 1489 (m), 1473 (s), 1457 (s), 1437 (m), 1406 (w), 1387 (w), 1374 (w), 1363 (w), 1339 (m), 1319 (w), 1289 (w), 1268 (w), 1224 (m), 1194 (m), 1166 (m), 866 (m), 808 (m), 783 (m), 754 (w), 685 (m), 667 (w), 658 (w), 649 (w), 639 (w), 629 (w), 585 (w), 557 (w), 543 (w), 471 (w), 447 (w), 433 (m), 421 (m), 405 (m).

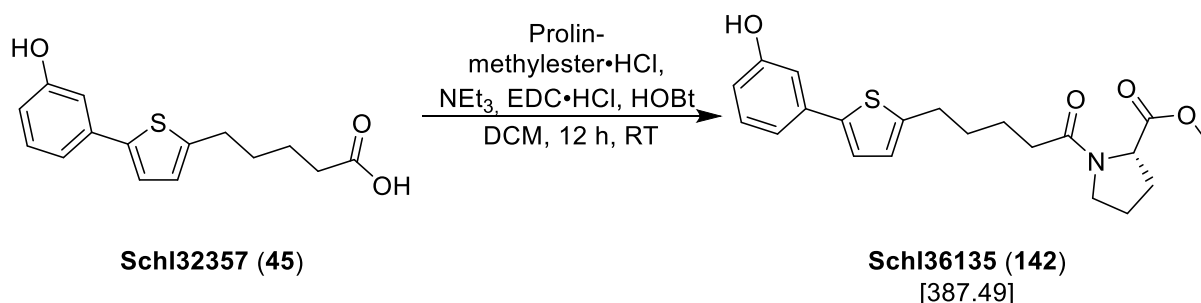
MS (ESI+): m/z (%) = 388 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₀H₂₂NO₅S):

ber.: 388.1213

gef.: 388.1228.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-prolinat (Schl36135; 142)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), L-Prolinmethylester·HCl (113 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBt (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 146 mg (0.38 mmol, 53 %) des gewünschten Produkts **Schl36135** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 130 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50/9.36 (s, 1H, Ph-OH), 7.22/7.24 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.33/7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.48/7.01 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.97/6.95 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82/6.81 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.86/6.67 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.29-4.26 (m, 1H, NH-CH), 3.68/3.60 (s, 3H, CH₃), 3.55-3.49 (m, 2H, Prolin-CH₂), 2.80/2.77 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.32/3.28 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.10 (m, 1H, Prolin-CHH), 1.93-1.77 (m, 3H, Prolin-CH₂, Prolin-CHH), 1.69-1.53 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂). Doppelter Signalsatz im aliphatischen Bereich aufgrund der *cis-trans*-Isomerie der Amidbindung.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 172.7 (1C, CO-OMe), 170.7 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9

(1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 58.2 (1C, Prolin-C), 51.7 (1C, CH₃), 46.5 (1C, Prolin-C), 33.9 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.6 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 28.8 (1C, Prolin-C), 24.4 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 23.7 (1C, Prolin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3139 (m), 2950 (m), 2871 (m), 1744 (s), 1625 (s), 1590 (s), 1474 (w), 1440 (vs), 1411 (m), 1368 (m), 1351 (w), 1335 (w), 1293 (w), 1278 (m), 1231 (s), 1214 (m), 1192 (s), 1172 (s), 1154 (s), 1098 (w), 1079 (w), 1057 (w), 1040 (w), 1010 (w), 994 (w), 986 (w), 948 (w), 914 (w), 875 (m), 856 (w), 845 (m), 808 (m), 780 (m), 756 (m), 730 (m), 693 (m), 680 (m), 631 (m), 605 (w), 554 (w), 502 (w), 446 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 338 (100, [M+H]⁺), 405 (50, [M+NH₄]⁺).

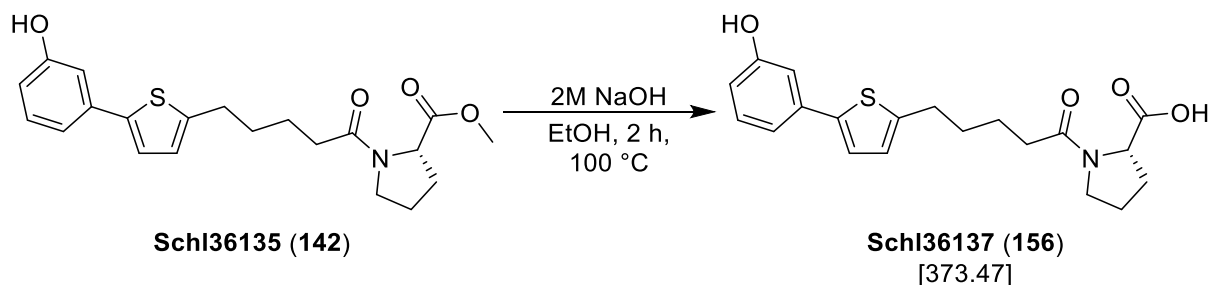
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₆NO₄S):

ber.: 388.1577 gef.: 388.1580.

m/z für M+Na (C₂₁H₂₅NNaO₄S):

ber.: 410.1396 gef.: 410.1413.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-prolin (Schl36137; 156)



Nach **AAV7, Methode B** aus **Schl36135** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.) und 2M NaOH (1.0 mL) in EtOH (2 mL). Es wurden 91 mg (0.24 mmol, 73 %) des gewünschten Produkts **Schl36137** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 123 °C.

HPLC: 97% Reinheit (48% MeCN).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.39 (s, 1H, COOH), 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 7.21 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.48-4.46/4.22-4.20 (m, 1H, N-CH), 3.54-3.35 (m, 2H, Prolin-CH₂), 2.81-2.75 (m, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.32-2.02 (m, 3H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, Prolin-CHH), 1.92-1.79 (m, 3H, Prolin-CHH, Prolin-CH₂), 1.70-1.54 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂). Doppelter Signalsatz aufgrund der *cis-trans*-Isomerie der Amidbindung.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 174.5/174.1 (1C, COOH), 171.2/171.0 (1C, CO-NH), 158.3 (1C, Phenyl-C), 145.1 (1C, Thiophen-C), 141.4 (1C, Thiophen-C), 135.7 (1C, Thiophen-C), 130.6 (1C, Phenyl-C), 126.1 (1C, Phenyl-C), 123.6 (1C, Thiophen-C), 116.4 (1C, Phenyl-C), 114.8 (1C, Phenyl-C), 112.3 (1C, Phenyl-C), 59.2/58.8 (1C, N-CH), 47.0/46.4 (1C, Prolin-CH), 33.7/33.4 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH), 31.4/31.1 (1C,

Thiophenyl-CH₂), 29.8 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 29.4 (1C, Prolin-CH₂), 24.8/22.7 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 24.3/24.2 (1C, Prolin-CH₂). Doppelter Signalsatz aufgrund der *cis-trans*-Isomerie der Amidbindung.

IR: ν [cm⁻¹] = 3195 (m), 2947 (w), 2921 (m), 2886 (w), 1737 (m), 1635 (m), 1613 (m), 1589 (m), 1551 (w), 1509 (w), 1475 (w), 1448 (s), 1430 (m), 1407 (m), 1340 (m), 1316 (m), 1294 (m), 1223 (m), 1193 (m), 1161 (s), 1099 (w), 1086 (w), 986 (m), 909 (w), 866 (m), 854 (m), 829 (w), 799 (w), 778 (vs), 740 (m), 690 (m), 640 (m), 625 (m), 603 (w), 567 (w), 555 (w), 447 (m), 429 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 374 (100, [M+H]⁺), 396 (50, [M+Na]⁺).

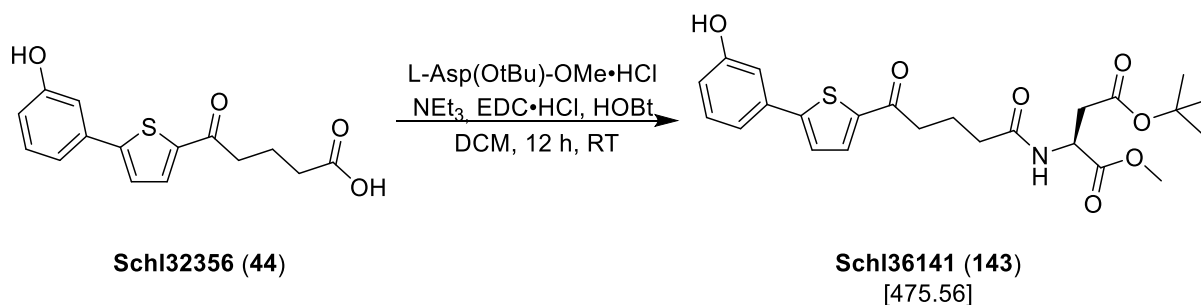
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₀H₂₄NO₄S):

ber.: 374.1421 gef.: 374.1410.

m/z für M+Na (C₂₀H₂₃NNaO₄S):

ber.: 396.1240 gef.: 396.1236.

Darstellung von 4-(*tert*-Butyl) 1-methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-aspartat (Schl36141; 143)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), L-Asp(OtBu)-OMe·HCl (165 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.10 mmol, 3.0 eq.), HOBt (141 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (198 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:2) und anschließend aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 130 mg (0.27 mmol, 39 %) des gewünschten Produkts **Schl36141** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.38$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

HPLC: >99% (54% MeCN).

Smp.: 92 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 8.32 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 7.89 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.18 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.64-4.59 (m, 1H, NH-CH), 3.62 (s, 3H, COOCH₃), 2.95 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.69 (dd, $^3J = 6.1$ Hz, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.56 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.20 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.85 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 1.38 (s, 9H, t-Butyl-CH₃).

^{13}C -NMR: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 192.7 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 171.8 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 171.4 (1C, $\text{C}=\text{O}-\text{NH}$), 169.1 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 158.0 (1C, Phenyl- C), 151.4 (1C, Thiophen- C), 142.2 (1C, Thiophen- C), 134.3 (1C, Phenyl- C), 133.9 (1C, Thiophen- C), 130.4 (1C, Phenyl- C), 124.9 (1C, Thiophen- C), 116.9 (1C, Phenyl- C), 116.3 (1C, Phenyl- C), 112.6 (1C, Phenyl- C), 80.5 (1C, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)$), 52.1 (1C, COOCH_3), 48.7 (1C, $\text{NH}-\text{CH}$), 37.1 (1C, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2$), 34.1 (1C, Thiophenyl- $\text{CO}-\text{CH}_2$), 27.6 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 21.8 (1C, Thiophenyl- $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 20.4 (1C, Thiophenyl- $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3303 (w), 3292 (w), 3213 (w), 2977 (w), 1731 (s), 1652 (s), 1634 (s), 1596 (m), 1580 (m), 1527 (m), 1456 (m), 1438 (m), 1367 (m), 1287 (m), 1222 (m), 1208 (m), 1152 (vs), 1092 (w), 1050 (w), 1004 (w), 995 (w), 972 (w), 927 (w), 863 (w), 845 (w), 807 (m), 781 (m), 754 (w), 684 (m), 586 (w), 510 (w), 435 (m), 406 (m).

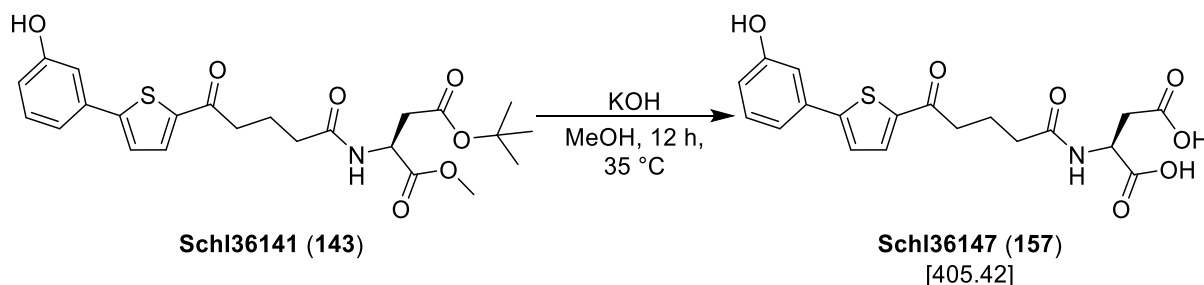
MS (ESI+): m/z (%) = 476 (58, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{S}$):

ber.: 476.1737

gef.: 476.1730

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-aspartat (Schl36147; 157)



Nach **AAV7, Methode A** aus **Schl36141** (166 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) und KOH (69 mg, 1.23 mmol, 3.0 eq.) in MeOH (5 mL). Es wurden 28 mg (0.07 mmol, 17 %) des gewünschten Produkts **Schl26147** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 154 C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.50 (s, 2H, COOH), 9.71 (s, 1H, Ph-OH), 8.19 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.89 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.54 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.18 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.56-4.51 (m, 1H, NH-CH), 2.95 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.70 (dd, ³J = 5.4 Hz, ²J = 16.6 Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.60-2.53 (m, 1H, NH-CH-CHH), 2.19 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.84 (quin, ³J = 6.9 Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 193.3 (1C, CO), 173.2 (1C, COOH), 173.1 (1C, COOH), 172.24 (1C, CO-NH), 158.5 (1C, Phenyl-C), 151.9 (1C, Thiophen-C), 142.8 (1C, Thiophen-C), 134.8 (1C, Phenyl-C), 134.4 (1C, Thiophen-C), 130.9 (1C, Phenyl-C), 125.4 (1C, Thiophen-C), 117.4 (1C, Phenyl-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 113.1 (1C, Phenyl-C), 49.1 (1C, NH-CH), 37.7 (1C, NH-CH-CH₂), 36.5 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 34.7 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.9 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3204 (w), 2969 (w), 1717 (m), 1654 (m), 1631 (vs), 1595 (m), 1581 (m), 1541 (m), 1520 (m), 1456 (m), 1437 (m), 1407 (w), 1375 (w), 1283 (m), 1267 (m), 1238 (m), 1223 (m), 1209 (s), 1193 (m), 1166 (m), 1094 (w), 1058 (w), 1004 (w), 994 (w), 928 (w), 861 (w), 809 (m), 783 (m), 748 (w), 686 (m), 648 (w), 640 (w), 583 (w), 567 (w), 531 (w), 514 (w), 501 (w), 476 (w), 465 (w), 454 (w), 433 (w), 422 (m).

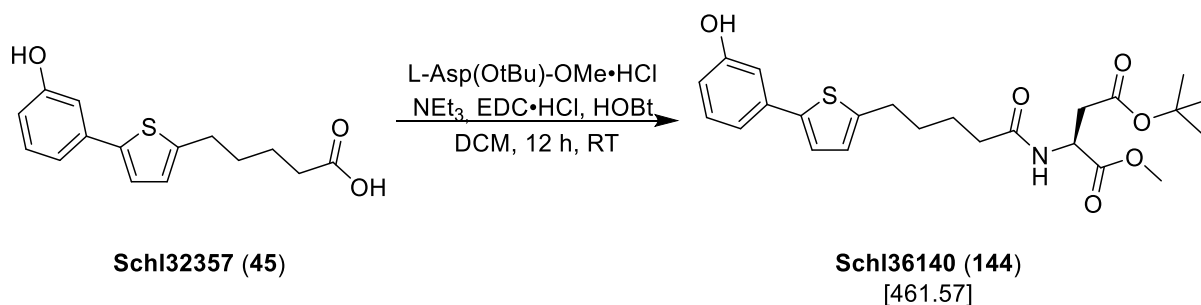
MS (ESI-): m/z (%) = 404 (100, [M-H⁺]).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₀NO₇S):

ber.: 406.0955

gef.: 406.0964.

Darstellung von 4-(*tert*-Butyl)-1-methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-aspartat (Schl36140; 144)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), L-Asp(OtBu)-OMe·HCl (173 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBt (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 205 mg (0.44 mmol, 61 %) des gewünschten Produkts **Schl36140** als gelb-braunes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 8.27 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02-6.99 (m, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.62-4.58 (m, 1H, CO-NH-CH), 3.61 (s, 3H, COOCH₃), 2.78 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.68 (dd, $^3J = 6.1$ Hz, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.55 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.15 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.64-1.54 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.37 (s, 9H, 3xCH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 171.9 (1C, CO-NH), 171.3 (1C, CO-OMe), 169.0 (1C, COOC(CH₃)₃), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.4 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C),

111.7 (1C, Phenyl-C), 80.4 (1C, COO-C(CH₃)₃), 52.0 (1C, COOCH₃), 48.6 (1C, NH-CH), 37.1 (1C, NH-CH-CH₂), 34.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.4 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 27.6 (3C, C(CH₃)₃), 24.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3302 (w), 3068 (w), 2977 (w), 2933 (w), 2861 (w), 1728 (s), 1649 (m), 1596 (m), 1581 (m), 1524 (m), 1474 (m), 1438 (m), 1392 (m), 1366 (m), 1290 (m), 1218 (s), 1151 (vs), 1052 (w), 994 (w), 857 (w), 842 (m), 803 (m), 778 (m), 753 (w), 688 (m), 625 (w), 604 (w), 534 (w), 470 (w), 442 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 462 (10, [M+H]⁺), 484 (100, [M+Na]⁺).

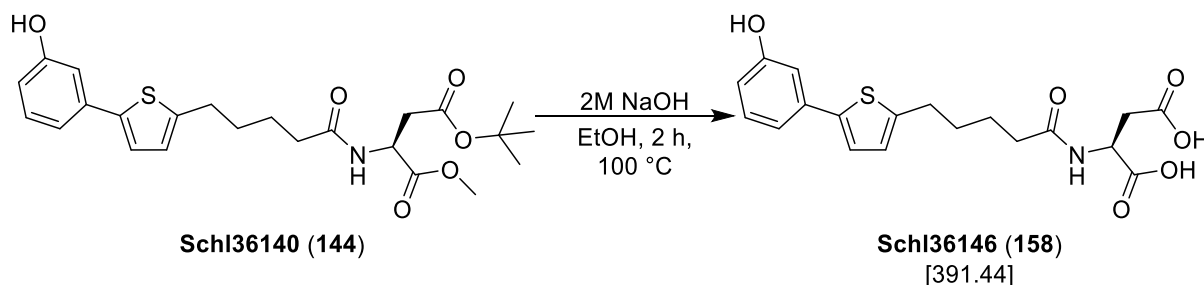
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₄H₃₂NO₆S):

ber.: 462.1945 gef.: 462.1940.

m/z für M+Na (C₂₄H₃₁NNaO₆S):

ber.: 484.1764 gef.: 484.1775.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-aspartat (Schl36146; 158)



Nach **AAV7**, **Methode B** aus **Schl36140** (242 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq.) und 2M NaOH (4.0 mL) in EtOH (4 mL). Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc + 0.1% Ameisensäure). Es wurden 88 mg (0.22 mmol, 42 %) des gewünschten Produkts **Schl36146** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ (EtOAc + 0.1% Ameisensäure).

Smp.: 153 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 12.50 (s, 2H, COOH), 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 8.12 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.54-4.50 (m, 1H, NH-CH), 2.78 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl- CH_2), 2.68 (dd, $^3J = 5.8$ Hz, $^2J = 16.4$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.55 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^2J = 16.4$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.15 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.65-1.53 (m, 4H, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 125 MHz), δ [ppm] = 172.5 (1C, CO-NH), 171.9 (1C, COOH), 171.6 (1C, COOH), 157.7 (1C, Phenyl- C), 144.3 (1C, Thiophen- C), 140.8 (1C, Thiophen- C), 135.2 (1C, Thiophen- C), 130.0 (1C, Phenyl- C), 125.5 (1C, Phenyl- C), 123.0 (1C, Thiophen- C), 115.8 (1C, Phenyl- C), 114.3 (1C, Phenyl- C), 111.7

(1C, Phenyl-C), 48.5 (1C, N-CH), 36.1 (1C, NH-CH-CH₂), 34.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.4 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3361 (w), 3068 (w), 3018 (w), 2947 (w), 2925 (m), 2864 (w), 2755 (w), 1713 (s), 1657 (s), 1593 (m), 1544 (s), 1475 (m), 1457 (m), 1447 (m), 1413 (m), 1337 (w), 1314 (w), 1254 (s), 1213 (vs), 1191 (m), 1168 (vs), 1087 (w), 985 (w), 971 (w), 900 (m), 872 (m), 851 (m), 796 (m), 772 (s), 730 (m), 684 (m), 634 (m), 614 (m), 583 (m), 556 (m), 537 (m), 485 (w), 476 (w), 441 (m), 423 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 392 (10, [M+H]⁺), 414 (100, [M+Na]⁺).

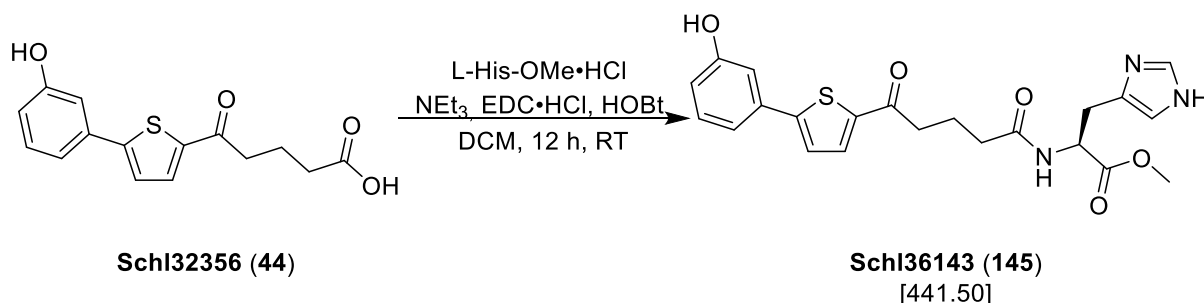
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₂NO₆S):

ber.: 392.1162 gef.: 392.1156.

m/z für M+Na (C₁₉H₂₁NNaO₆S):

ber.: 414.0982 gef.: 414.0976.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-histidinat (Schl36143; 145)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), L-His-OMe·HCl (167 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.10 mmol, 3.0 eq.), HOBT (141 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (198 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM:MeOH 10:1). Es wurden 298 mg (0.67 mmol, 97 %) des gewünschten Produkts **Schl36143** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (DCM:MeOH 10:1 + 0.1 %AcOH).

Smp.: 153 C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 8.22 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, CO-NH), 7.86 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.53 (s, 1H, Histidin-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.19 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.83-6.80 (m, 2H, Phenyl-CH, Histidin-CH), 4.52-4.47 (m, 1H, NH-CH), 3.59 (s, 3H, COOCH₃), 2.95-2.82 (m, 4H, Thiophenyl-CO-CH₂, NH-CH-CH₂), 2.18 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.82 (quin, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 192.6 (1C, CO), 172.2 (1C, CONH), 171.8 (1C, COOMe), 157.9 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.8 (1C, His-C), 134.2 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 52.3 (1C, COOCH₃), 51.7 (1C,

NH-CH), 37.1 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 34.1 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 28.9 (1C, NH-CH-CH₂), 20.3 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂).

Zwei Signale des Imidazol-Rings sind nicht erkennbar.

IR: ν [cm⁻¹] = 3294 (w), 3272 (w), 3238 (w), 3218 (w), 3197 (w), 2954 (w), 2175 (w), 1734 (m), 1654 (m), 1632 (vs), 1596 (m), 1578 (m), 1527 (m), 1457 (m), 1438 (ss), 1407 (m), 1375 (m), 1315 (m), 1289 (m), 1262 (m), 1240 (m), 1224 (s), 1207 (m), 1166 (m), 1094 (m), 1058 (w), 1004 (w), 995 (w), 929 (w), 867 (w), 847 (w), 808 (s), 782 (m), 751 (m), 722 (w), 711 (w), 685 (s), 661 (m), 626 (m), 586 (m), 555 (m), 535 (m), 511 (m), 501 (m), 472 (m), 461 (m), 451 (m), 434 (m), 415 (m), 404 (m).

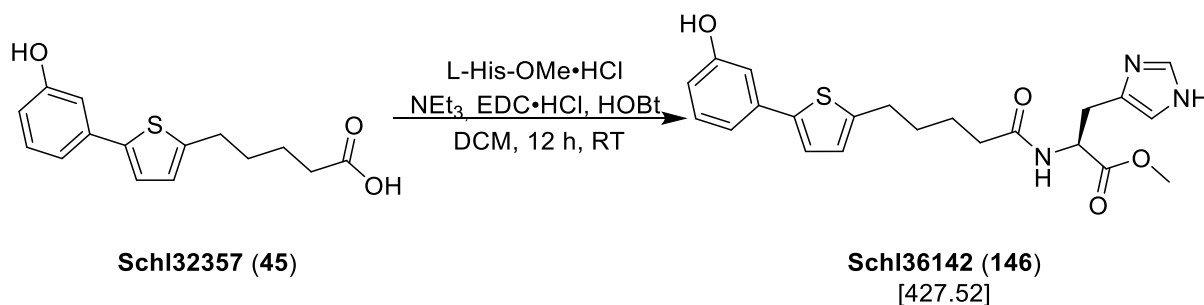
MS (ESI+): m/z (%) = 442 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₂H₂₄N₃O₅S):

ber.: 442.1431

gef.: 442.1449.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-histidinat (**Schl36142**; **146**)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), L-His-OMe·HCl (174 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Es wurden 98 mg (0.23 mmol, 32 %) des gewünschten Produkts **Schl36142** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 73 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.53 (s, 1H, Ph-OH), 8.18 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 7.94 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 0.5H, His-CH), 7.64-7.62 (m, 0.5H, His-CH), 7.50 (t, $^3J = 8.3$ Hz, 0.5H, His-NH), 7.38 (t, $^3J = 8.3$ Hz, 0.5H, His-NH), 7.22 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02-7.00 (m, 1H, His-CH), 7.00 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.80 (d, $^3J = 4.3$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.51-4.47 (m, $^3J = 5.6$ Hz, CO-NH-CH), 3.58 (s, 3H, COOCH₃), 2.93 (dd, $^3J = 5.9$ Hz, $^2J = 14.3$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.84 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^2J = 14.7$ Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.76 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.13 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.59-1.49 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

^{13}C -NMR: (DMSO- D_6 , 125 MHz), δ [ppm] = 172.1 (1C, CO-NH), 172.0 (1C, CO-OMe), 157.8 (1C, Phenyl- C), 144.4 (1C, Thiophen- C), 142.8/134.7 (1C, His- C), 140.8 (1C, Thiophen- C), 135.1 (1C, Thiophen- C), 130.0 (1C, Phenyl- C), 127.7/126.4 (1C, His- C), 125.5 (1C, Phenyl- C), 123.0 (1C, Thiophen- C), 124.0/118.9 (1C, His- C), 115.8 (1C, Phenyl- C), 114.3 (1C, Phenyl- C), 111.7 (1C, Phenyl- C), 52.2 (1C, COOCH_3), 51.7 (1C, NH-CH), 34.6 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 30.3 (1C, Thiophenyl- CH_2), 29.1 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 28.7 (1C, NH-CH-CH_2), 24.5 (1C, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3140 (m), 3054 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1735 (m), 1646 (m), 1593 (m), 1579 (m), 1541 (m), 1507 (m), 1436 (s), 1395 (m), 1379 (m), 1284 (m), 1215 (s), 1178 (s), 1124 (m), 1099 (m), 992 (w), 992 (w), 856 (w), 841 (m), 805 (m), 778 (s), 743 (s), 689 (m), 656 (w), 626 (m), 598 (m), 568 (m), 513 (w), 484 (m), 462 (w), 443 (m), 435 (m)..

MS (ESI+): m/z (%) = 428 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

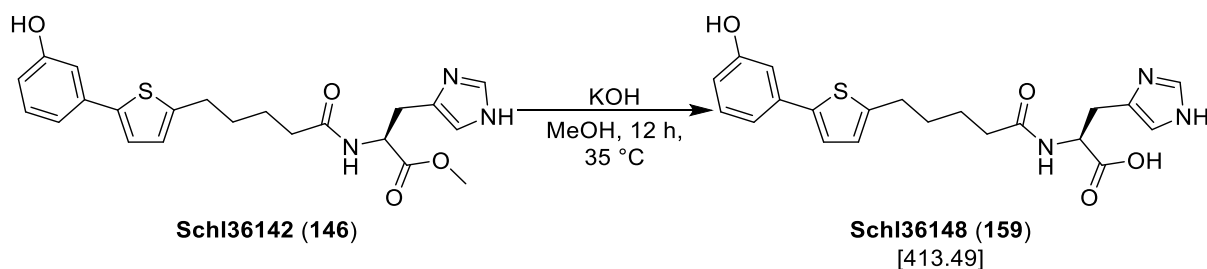
HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$):

ber.: 428.1639 gef.: 428.1650.

m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$):

ber.: 450.1458 gef.: 450.1465.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-histidin (Schl36148; 159)



Nach **AAV7**, **Methode A** aus **Schl36142** (258 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq.) und KOH (453 mg, 8.01 mmol, 13.0 eq.) in MeOH (5 mL). Es wurden 37 mg (0.18 mmol, 15 %) des gewünschten Produkts **Schl36148** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 189 C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.54 (1H, OH), 8.03 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.55 (s, 1H, Thiophen-CH), 7.21 (d, 3J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, 3J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, 4J = 2.1 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.80 (s, 2H, His-CH), 6.67 (dd, 3J = 7.8 Hz, 3J = 2.1 Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.44-4.39 (m, 1H, NH-CH), 2.93 (dd, 3J = 4.8 Hz, 2J = 14.7 Hz, 1H, NH-CH-CHH), 2.85-2.79 (m, 1H, NH-CH-CHH), 2.76 (t, 3J = 6.9 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.13 (t, 3J = 6.9 Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.61-1.48 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 173.2 (1C, CH-COOH), 171.9 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 134.7 (1C, His-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 52.2 (1C, NH-CH), 35.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 34.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 30.4 (1C, NH-CH-CH₂), 29.2 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.6 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

Zwei Signale des Imidazol-Rings sind nicht erkennbar.

IR: ν [cm^{-1}] = 3239 (s), 1628 (m), 1591 (vs), 1549 (m), 1449 (m), 1477 (m), 1460 (m), 1445 (m), 1432 (s), 1396 (m), 1354 (m), 1313 (m), 1290 (m), 1249 (m), 1232 (m), 1217 (m), 1194 (m), 1161 (m), 1096 (w), 1047 (w), 1016 (w), 987 (w), 873 (m), 853 (m), 823 (m), 802 (s), 777 (m), 734 (m), 675 (s), 624 (s), 597 (m), 575 (m), 558 (s), 505 (m), 492 (m), 482 (m), 463 (m), 443 (m), 419 (m), 405 (m).

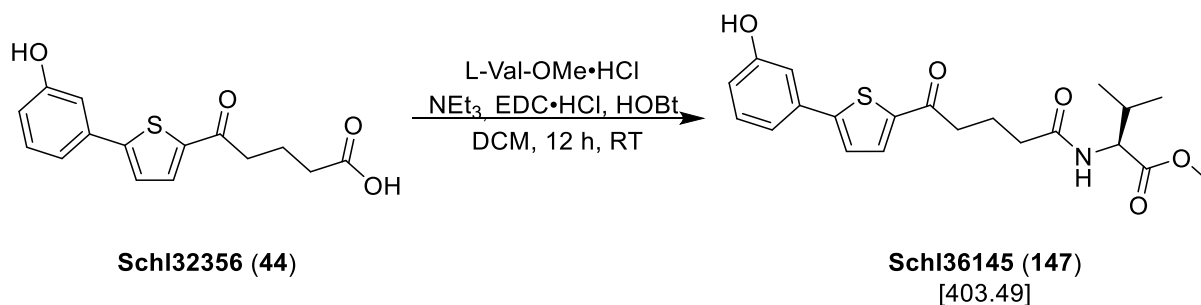
MS (ESI+): m/z (%) = 414 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$):

ber.: 414.1482

gef.: 414.1498.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-valinat (Schl36145; 147)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl32356** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), L-Val-OMe·HCl (116 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.10 mmol, 3.0 eq.), HOBT (141 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (198 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohex:EtOAc 1:2) und anschließend aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 127 mg (0.31 mmol, 45 %) des gewünschten Produkts **Schl36145** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (Cyclohex:EtOAc 1:2).

Smp.: 101 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, Ph-OH), 8.11 (d, $^3J = 8.1$ Hz, CO-NH), 7.89 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.55 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.18 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.19-4.15 (m, 1H, NH-CH), 3.63 (s, 3H, COOCH₃), 2.94 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.26 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.06-1.97 (m, 1H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 1.89-1.82 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 0.88 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 0.86 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 192.6 (1C, CO-CH₂), 172.2 (1C, CO-OMe), 172.2 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 151.3 (1C, Thiophen-C), 142.2 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Thiophen-C), 133.9 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 124.8 (1C,

Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 57.4 (1C, NH-CH), 51.3 (1C, COOCH₃), 37.3 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 33.9 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 29.7 (1C, NH-CH-C(CH₃)₂), 20.5 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 18.9 (1C, CH₃), 18.3 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3294 (m), 2961 (w), 2875 (m), 1741 (m), 1653 (m), 1631 (vs), 1596 (m), 1581 (m), 1527 (m), 1456 (m), 1436 (m), 1408 (w), 1372 (m), 1316 (m), 1287 (m), 1263 (m), 1241 (m), 1223 (s), 1201 (m), 1165 (m), 1151 (m), 1094 (w), 1058 (w), 1027 (w), 1004 (w), 995 (m), 928 (w), 866 (m), 808 (m), 781 (m), 748 (m), 685 (m), 585 (w), 536 (w), 510 (w), 434 (w).

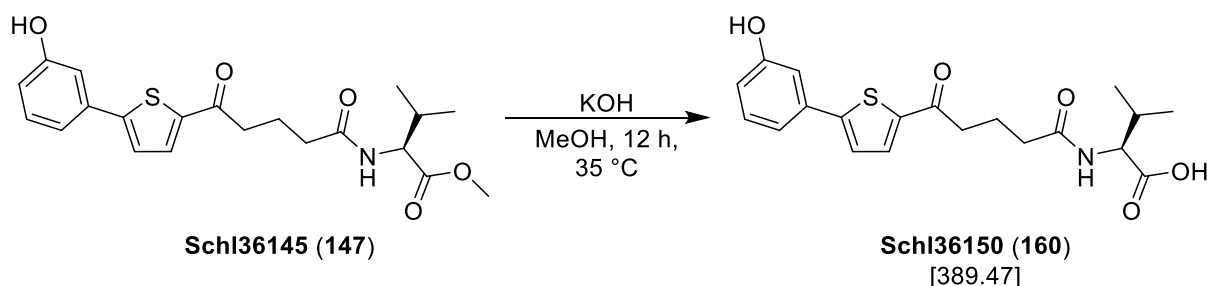
MS (ESI+): m/z (%) = 404 (40, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₆NO₅S):

ber.: 404.1526

gef.: 404.1518.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxopentanoyl)-L-valin (Schl36150; 160)



Nach **AAV7, Methode A** aus **Schl36145** (166 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) und KOH (69 mg, 1.23 mmol, 3.0 eq.) in MeOH (5 mL). Es wurden 82 mg (0.21 mmol, 81 %) des gewünschten Produkts **Schl36150** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 143 C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.49 (s, 1H, COOH), 9.71 (s, 1H, Ph-OH), 7.96 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, CO-NH), 7.89 (d, 3J = 3.8 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.54 (d, 3J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, 3J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.18 (d, 3J = 7.3 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, 3J = 7.6 Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.17-4.13 (m, 1H, NH-CH), 2.95 (t, 3J = 7.5 Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.26 (t, 3J = 7.3 Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.08-2.01 (m, 1H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 1.89-1.82 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 0.88 (d, 3J = 6.6 Hz, 6H, (CH₃)₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 192.8 (1C, CO), 173.3 (1C, COOH), 172.2 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 151.4 (1C, Thiophen-C), 142.3 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Thiophen-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 125.0 (1C, Phenyl-C), 124.9 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 114.5 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 57.2 (1C, NH-CH), 37.3 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 34.0 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 29.7 (1C, NH-CH-C(CH₃)₃), 20.6 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 19.2 (1C, CH₃), 18.1 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3281 (w), 3216 (w), 3076 (w), 3011 (w), 2965 (w), 2937 (w), 2886 (w), 2834 (w), 2564 (w), 1717 (m), 1653 (m), 1630 (vs),

1595 (m), 1582 (m), 1527 (m), 1458 (s), 1437 (m), 1409 (w), 1373 (w), 1316 (w), 1289 (w), 1261 (w), 1240 (w), 1224 (m), 1165 (w), 1093 (w), 995 (w), 931 (w), 865 (w), 808 (w), 783 (m), 745 (m), 730 (w), 686 (m), 659 (w), 647 (w), 605 (w), 585 (w), 548 (w), 536 (w), 512 (w), 436 (w), 421 (w).

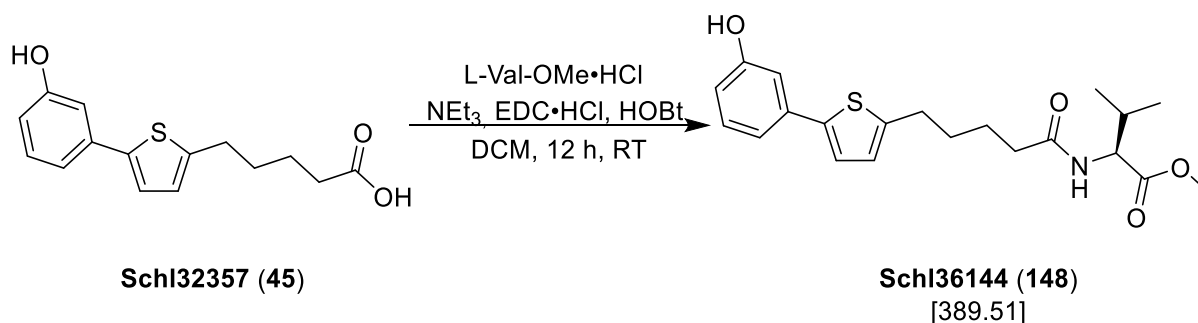
MS (ESI+): m/z (%) = 390 (10, $[M+H]^+$), 412 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{20}H_{24}NO_5S$):

ber.: 390.1370

gef.: 390.1376.

Darstellung von Methyl-*N*-(5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-valinat (**Schl36144**; **148**)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl32357** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), L-Val-OMe·HCl (121 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.30 mL, 2.16 mmol, 3.0 eq.), HOBT (146 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (208 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohex:EtOAc 1:1) und anschließend aus Cyclohexan/EtOAc umkristallisiert. Es wurden 239 mg (0.61 mmol, 85 %) des gewünschten Produkts **Schl36144** als gelbe Kristalle erhalten.

DC: $R_f = 0.46$ (Cyclohex:EtOAc 1:1).

Smp.: 79 C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, Ph-OH), 8.08 (d, $^3J = 8.1$ Hz, CO-NH), 7.21 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.19-4.15 (m, 1H, NH-CH), 3.62 (s, 3H, COOCH₃), 2.79 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.26-2.17 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.05-1.97 (m, 1H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 1.65-1.54 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 0.88 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 0.85 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 172.5 (1C, CO-OMe), 172.3 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 123.1 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C,

Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 57.3 (1C, NH-CH), 51.6 (1C, COOCH₃), 34.4 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.6 (1C, NH-CH-C(CH₃)₂), 29.8 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.7 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 19.0 (1C, CH₃), 18.3 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3319 (w), 3183 (w), 3078 (w), 2944 (m), 2871 (w), 1737 (m), 1648 (m), 1593 (m), 1529 (m), 1474 (m), 1461 (m), 1434 (s), 1416 (m), 1389 (w), 1370 (w), 1339 (w), 1313 (w), 1289 (m), 1271 (w), 1252 (w), 1231 (m), 1203 (vs), 1157 (s), 1087 (w), 1046 (w), 1016 (w), 996 (w), 984 (w), 968 (m), 944 (w), 910 (w), 852 (m), 806 (m), 779 (s), 732 (m), 690 (m), 624 (w), 598 (w), 573 (w), 560 (m), 534 (w), 507 (w), 443 (w).

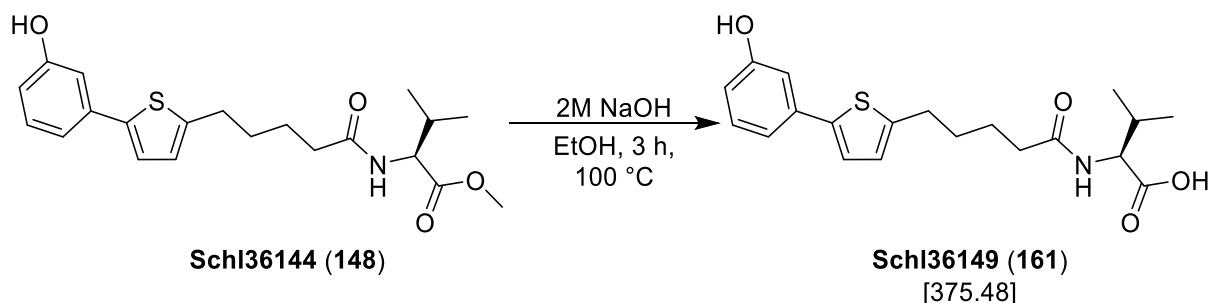
MS (ESI+): m/z (%) = 390 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₈NO₄S):

ber.: 390.1734

gef.: 390.1735.

Darstellung von *N*-(5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanoyl)-L-valin (Schl36149; 161)



Nach **AAV7, Methode B** aus **Schl36144** (155 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) und 2M NaOH (2.0 mL) in EtOH (3 mL). Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1% Ameisensäure). Es wurden 109 mg (0.29 mmol, 73 %) des gewünschten Produkts **Schl36149** als hellbraunes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (Cyclohex:EtOAc 1:1 + 0.1% Ameisensäure).

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 12.45 (s, 1H, COOH), 9.50 (s, 1H, Ph-OH), 7.92 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, CO-NH), 7.21 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.00 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.14 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, NH-CH), 2.79 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂), 2.27-2.16 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.07-2.00 (m, 1H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 1.65-1.54 (m, 2H, Thiophenyl-CO-CH₂-CH₂), 0.88 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 0.87 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 125 MHz), δ [ppm] = 173.1 (1C, COOH), 172.3 (1C, CO-NH), 157.7 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 123.0 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 57.0 (1C, NH-CH), 34.5 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.5 (1C,

NH-CH-C(CH₃)₂, 29.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 24.8 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 19.1 (1C, CH₃), 18.0 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3310 (w), 3067 (w), 2964 (w), 2933 (w), 2873 (w), 1716 (s), 1611 (s), 1595 (s), 1580 (s), 1530 (vs), 1447 (s), 1392 (m), 1372 (m), 1215 (vs), 1183 (s), 1160 (s), 1043 (m), 991 (m), 857 (m), 841 (m), 802 (m), 777 (vs), 732 (m), 687 (m), 624 (m), 535 (m), 444 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 376 (25, [M+H]⁺), 398 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₀H₂₆NO₄S):

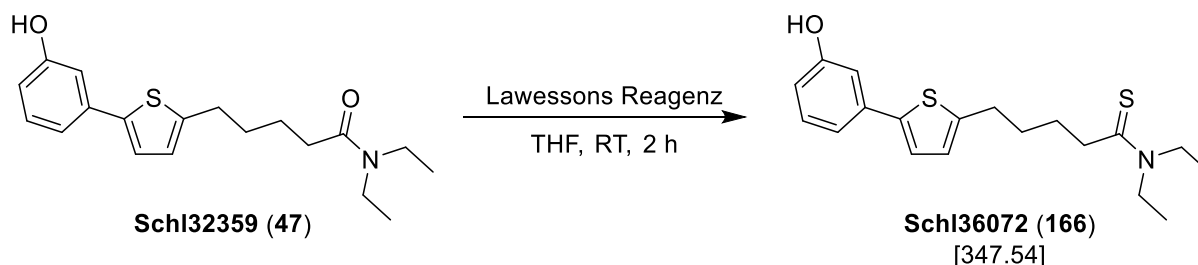
ber.: 376.1577 gef.: 376.1572.

m/z für M+Na (C₂₀H₂₅NNaO₄S):

ber.: 398.1396 gef.: 398.1394.

6.6. Darstellung der Carbonsäurethioamide

Darstellung von *N,N*-Diethyl-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentanthioamid (**Schl36072**; 166)



Nach **AAV 7, Methode A** aus **Schl32359** (60 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) und Lawessons Reagenz (89 mg, 0.22 mmol, 1.2 eq.) in THF (3 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 19 mg (0.05 mmol, 28 %) des gewünschten Produkts **Schl36072** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 130 °C.

¹H-NMR: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 9.51 (s, 1H, OH), 7.22 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.83 (d, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.89 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, N-CH₂), 3.58 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, N-CH₂), 2.82 (brs, 2H, Thiophen-CH₂), 2.25 (brs, 2H, CS-CH₂), 1.72 (brs, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂), 1.19-1.12 (m, 6H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 201.3 (1C, CS), 157.8 (1C, Phenyl-C), 144.4 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Phenyl-C), 130.1 (1C, Thiophen-C), 125.7 (1C, Thiophen-C), 123.1 (1C, Phenyl-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.4 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 47.1 (1C, N-CH₂), 45.6 (1C, N-CH₂), 41.5 (1C, CS-CH₂), 30.5 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.3 (1C,

CS-CH₂-CH₂), 28.7 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂), 13.6 (1C, CH₃), 11.0 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3128 (m), 2971 (w), 2946 (m), 2915 (m), 2860 (w), 1593 (s), 1523 (vs), 1505 (m), 1480 (m), 1456 (w), 1428 (vs), 1388 (w), 1372 (w), 1359 (m), 1349 (m), 1304 (w), 1289 (s), 1260 (m), 1231 (s), 1220 (vs), 1193 (m), 1157 (m), 1120 (w), 1104 (m), 1095 (m), 1077 (m), 1063 (m), 1031 (m), 1023 (m), 995 (w), 984 (m), 857 (s), 847 (m), 821 (m), 800 (s), 784 (s), 743 (w), 689 (s), 676 (m), 660 (w), 622 (m), 556 (w), 496 (m), 444 (m), 405 (m).

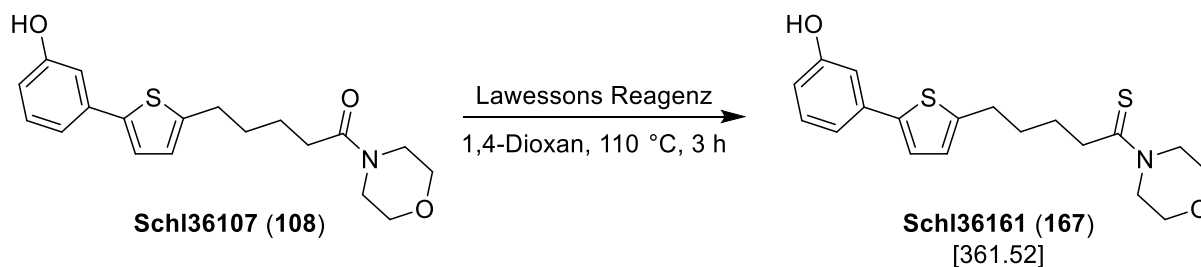
MS (ESI+): m/z (%) = 348 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₆NOS₂):

ber.: 348.1450

gef.: 348.1443.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-morpholinopentan-1-thion (Schl36161; 167)



Nach AAV6, Methode B aus **Schl36107** (200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.) und Lawessons Reagenz (164 mg, 0.41 mmol, 0.7 eq.) in 1,4-Dioxan (4 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 2:1). Es wurden 39 mg (0.11 mmol, 19 %) des gewünschten Produkts **Schl36161** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (Cyclohexan:EtOAc 2:1).

Smp.: 118 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, OH), 7.23-7.22 (m, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.83 (brs, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.19 (brs, 2H, Morpholin- CH_2), 3.78 (brs, 2H, Morpholin- CH_2), 3.65-3.60 (m, 4H, Morpholin- CH_2), 2.87-2.81 (m, 4H, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.74-1.65 (m, 4H, Thiophenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 201.3 (1C, $\underline{\text{CS}}$), 157.7 (1C, HO- $\underline{\text{C}}$), 144.4 (1C, Thiophen- $\underline{\text{C}}$), 140.9 (1C, Thiophen- $\underline{\text{C}}$), 135.1 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 130.0 (1C, Thiophen- $\underline{\text{C}}$), 125.7 (1C, Thiophen- $\underline{\text{C}}$), 123.0 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 115.8 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 114.3 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 111.7 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 66.0 (1C, N- $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_2}$), 66.7 (1C, N- $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_2}$), 49.8 (1C, N- $\underline{\text{CH}_2}$), 49.5 (1C, N- $\underline{\text{CH}_2}$), 42.1 (1C, $\underline{\text{CS-CH}_2}$), 30.4 (1C, Thiophenyl- $\underline{\text{CH}_2}$), 29.1 (1C, $\underline{\text{CS-CH}_2\text{-CH}_2}$), 27.7 (1C, Thiophenyl- $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_2}$).

IR: ν [cm⁻¹] = 3172 (w), 2942 (w), 2917 (w), 2852 (w), 1731 (w), 1592 (m), 1481 (s), 1444 (m), 1428 (m), 1363 (w), 1305 (w), 1278 (s), 1239 (m), 1219 (m), 1201 (m), 1191 (m), 1166 (m), 1118 (m), 1107 (vs), 1062 (w), 1022 (s), 995 (w), 985 (w), 968 (w), 948 (w), 921 (w), 879 (m), 861 (m), 852 (m), 836 (m), 789 (vs), 772 (m), 747 (w), 730 (w), 685 (m), 631 (m), 616 (s), 582 (w), 563 (w), 533 (w), 512 (w), 495 (w), 485 (w), 472 (w), 443 (m), 413 (w).

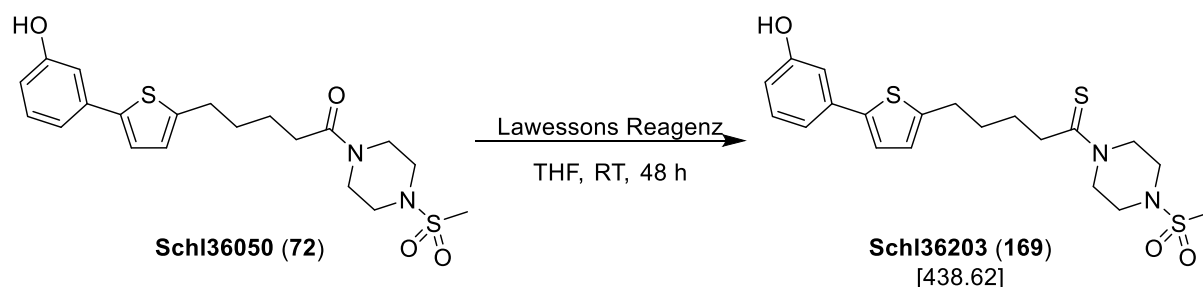
MS (ESI+): m/z (%) = 362 (100, [M+H]⁺), 384 (40, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₄NO₂S₂):

ber.: 362.1243

gef.: 362.1245.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)pentan-1-thion (Schl36203; 169)



Nach AAV6, Methode A aus **Schl36050** (130 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.) und Lawessons Reagenz (149 mg, 0.37 mmol, 1.2 eq.) in THF (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 2:1 → 1:2). Es wurden 31 mg (0.07 mmol, 23 %) des gewünschten Produkts **Schl36203** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.63$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 307 °C (Zersetzung).

¹H-NMR: (DMSO- D_6 , 500 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, OH), 7.22 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.01 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.95 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.84 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 4.32-4.30 (m, 2H, N-CHH), 3.91-3.89 (m, 2H, N-CHH), 3.23-3.20 (m, 4H, 2x N-CH₂-CHH, Thiophenyl-CH₂), 2.90 (s, 3H, CH₃), 2.88-2.82 (m, 4H, 2x N-CH₂-CHH, CS-CH₂), 1.76-1.66 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO- D_6 , 125 MHz), δ [ppm] = 202.8 (1C, CS), 157.7 (1C, HO-C), 144.3 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 135.1 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Thiophen-C), 123.0 (1C, Phenyl-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 48.5 (1C, Piperazin-CH₂), 48.4 (1C, Piperazin-CH₂), 45.5 (1C, Piperazin-CH₂), 44.7 (1C,

Piperazin-CH₂), 42.4 (1C, CS-CH₂), 34.3 (1C, CH₃), 30.4 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.1 (1C, CS-CH₂-CH₂), 27.9 (1C, Thiophenyl-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3239 (w), 2923 (m), 2853 (w), 1594 (m), 1579 (m), 1489 (m), 1473 (m), 1435 (m), 1338 (m), 1320 (s), 1281 (m), 1221 (m), 1148 (vs), 1053 (m), 1005 (w), 956 (m), 940 (m), 855 (w), 840 (m), 804 (w), 773 (vs), 687 (m), 624 (w), 595 (w), 558 (w), 558 (w), 514 (s), 436 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 439 (25, [M+H]⁺), 461 (20, [M+Na]⁺).

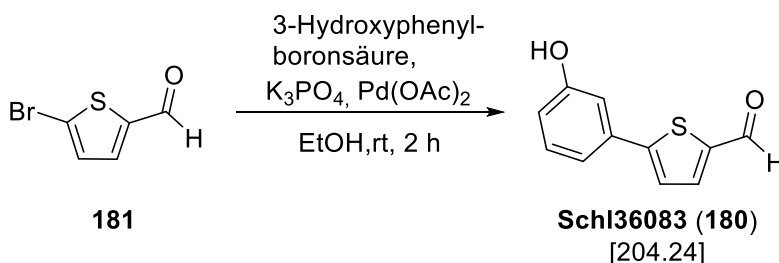
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₀H₂₇N₂O₃S₃):

ber.: 439.1178

gef.: 439.1182.

6.7. Darstellung der Derivate mit modifizierter Alkylkette am Thiophen

Darstellung von 5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-carbaldehyd (Schl36083; 180)



Nach **AAV1**, **Mehtode A** aus 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd (**181**, 1.24 mL, 10.5 mmol, 1.00 eq), 3-Hydroxyphenylboronsäure (1.73 g, 12.6 mmol, 1.20 eq), K_3PO_4 (4.46 g, 21.0 mmol, 2.00 eq) und Pd(OAc)_2 (0.05 g, 0.21 mmol, 2 mol%) in Ethanol (52.5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 3:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Es wurden 2.14 g (10.5 mmol, quant.) des gewünschten Produkts **Schl36083** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.41$ (Cyclohexan:EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 9.90 (s, 1H, CHO), 9.74 (s, 1H, OH), 8.02 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.66 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.28 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.22 (dt, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, Phenyl-CH), 7.14 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.84 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 184.0 (1C, CO), 158.0 (1C, Phenyl-C), 152.8 (1C, Thiophen-C), 141.7 (1C, Thiophen-C), 139.1 (1C, Thiophen-C), 133.6 (1C, Phenyl-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 125.1 (1C, Thiophen-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 116.7 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C).

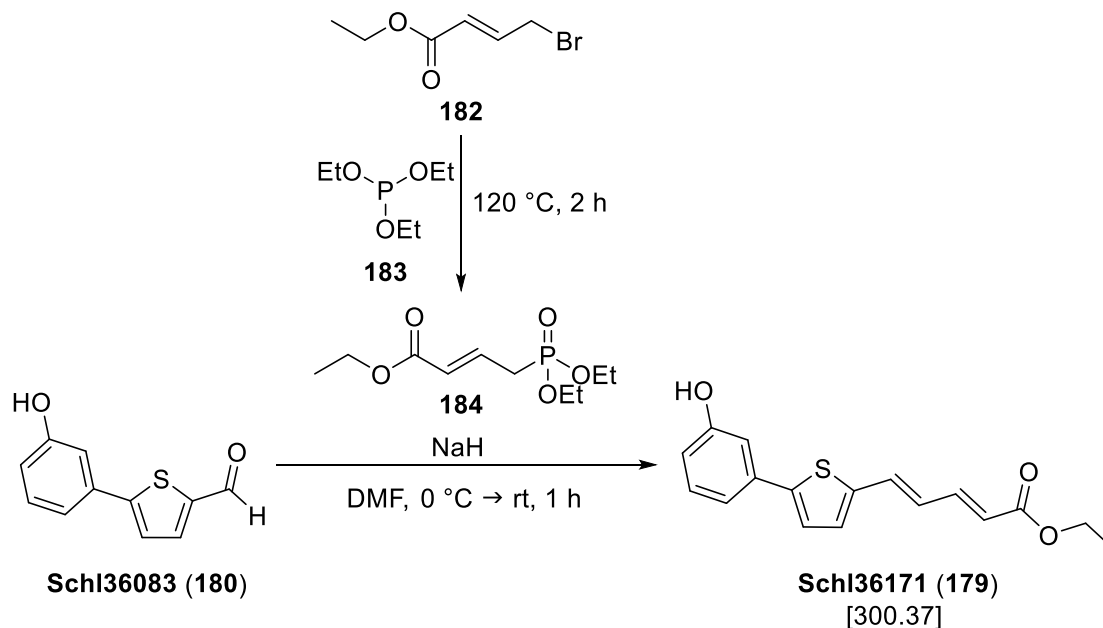
MS (ESI+): m/z (%) = 205 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 222 (19, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₁H₉O₂S):

ber.: 205.0318 gef.: 205.0320.

m/z für M+Na (C₁₁H₈NaO₂S):

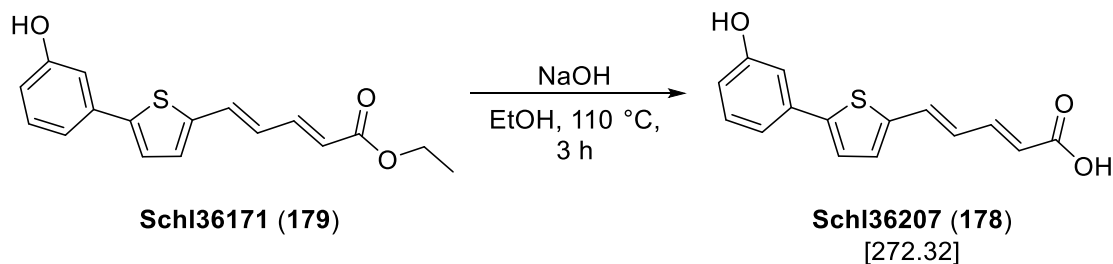
ber.: 227.0137 gef.: 227.0128.

Darstellung von Ethyl(2*E*,4*E*)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)penta-2,4-dienoat (Schl36171; 179)

Nach einer Vorschrift von Mukkanti^[232] und Grierson^[233] wurde in einem Einhalskolben Triethylphosphit (**183**, 2.37 mL, 13.6 mmol, 2.8 eq.) auf 130 °C erhitzt und Ethyl-4-brombut-2-enoat (**182**, 1.35 mL, 9.79 mmol, 2.0 eq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 130 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wobei das Phosphonat erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Unter Argonatmosphäre wurde Natriumhydrid (60%, 0.41 g, 17.2 mmol, 2.5 eq.) in abs. DMF (35 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt, über 20 min portionsweise einer Lösung des Phosphonats in DMF (5 mL) hinzugegeben und 20 min bei RT gerührt. Eine Lösung des Aldehyds **Schl36083** (1.00 g, 4.90 mmol, 1.0 eq.) in DMF (5 mL) wurde anschließend tropfenweise hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 45 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 M HCl versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 6:1 → 5:1) gereinigt. Es wurden 1.18 g (3.92 mmol, 80 %) des gewünschten Feststoffs **Schl36171** als orangegelber Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 8:1 erhalten. Bei der Abtrennung der ersten Produktfraktionen bei einer erneuten Säulenchromatographie konnte ein *E/Z*-Verhältnis von 22:1 erreicht werden, wobei eine Ausbeute von 70 % erhalten wurde.

- DC:** $R_f = 0.51$ (Cyclohexan:EtOAc 2:1).
- $^1\text{H-NMR}$:** (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 9.62 (s, 1H, OH), 7.43 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.38 (d, $^3J = 15.1$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 7.20-7.30 (m, 3H, Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.11 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.03 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.82 (d, $^3J = 15.3$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 6.76-6.74 (m, Vinyl-CH), 6.09 (d, $^3J = 15.2$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 4.12 (q, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, COO-CH₂-CH₃), 1.23 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 3H, COO-CH₂-CH₃).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 166.2 (1C, CO), 157.9 (1C, Phenyl-C), 144.7 (1C, Vinyl-CH), 144.3 (1C, Thiophen-C), 140.1 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Thiophen-C), 133.2 (1C, Vinyl-CH), 130.7 (1C, Phenyl-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Thiophen-C), 124.7 (1C, Vinyl-CH), 120.6 (1C, Vinyl-CH), 116.3 (1C, Phenyl-C), 115.4 (1C, Phenyl-C), 112.1 (1C, Phenyl-C), 59.8 (1C, COO-CH₂-CH₃), 14.2 (1H, COO-CH₂-CH₃).
- MS (ESI⁺):** m/z (%) = 301 (100, [M+H]⁺), 318 (16, [M+NH₄]⁺).
- HRMS (ESI⁺):** m/z für M+H (C₁₇H₁₇O₃S):
- ber.: 301.0893 gef.: 301.0888.
- m/z für M+Na (C₁₇H₁₆NaO₃S):
- ber.: 323.0712 gef.: 323.0712.

Darstellung von (2E,4E)-5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)penta-2,4-diensäure (Schl36207; 178)



Nach **AAV7, Methode B** aus **Schl36171** (0.93 g, 3.10 mmol, 1.00 eq.) und 2M NaOH-Lösung (5.50 mL) in EtOH (5.50 mL). Es wurden 783 mg (2.88 mmol, 93 %) des gewünschten Produkts **Schl36207** als gelber Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 18:1 erhalten.

DC: $R_f = 0.33$ (Cyclohexan/EtOAc 1:1 + 1% Ameisensäure).

HPLC: 50.0% MeCN, >99% Reinheit.

Smp: 204 °C.

¹H-NMR: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 12.21 (COOH), 9.62 (s, 1H, OH), 7.42 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.31 (d, $^3J = 15.2$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 7.28-7.20 (m, 3H, Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.11 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.03 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.80 (d, $^3J = 15.3$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 6.75 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 6.01 (d, $^3J = 15.2$ Hz, 1H, Vinyl-CH).

¹³C-NMR: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 167.6 (1C, COOH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 144.5 (1C, Vinyl-CH), 143.9 (1C, Thiophen-C), 140.2 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Thiophen-C), 133.6 (1C, Vinyl-CH), 130.4 (1C, Phenyl-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 125.9 (1C, Thiophen-C), 124.7 (1C, Vinyl-CH), 121.8 (1C, Vinyl-CH), 116.3 (1C, Phenyl-C), 115.4 (1C, Phenyl-C), 112.0 (1C, Phenyl-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3250 (w), 3050 (w), 2550 (w), 1673 (s), 1611 (vs), 1592 (vs), 1559 (m), 1454 (s), 1434 (m), 1417 (m), 1375 (w), 1328 (m), 1310 (s), 1278 (vs), 1254 (m), 1227 (s), 1174 (m), 1159 (m), 1105

(w), 1080 (w), 1035 (m), 987 (vs), 942 (s), 878 (m), 856 (m), 845 (m), 823 (w), 800 (vs), 773 (vs), 732 (w), 706 (m), 674 (s), 613 (m), 570 (m), 560 (m), 550 (m), 533 (m), 503 (m), 442 (m).

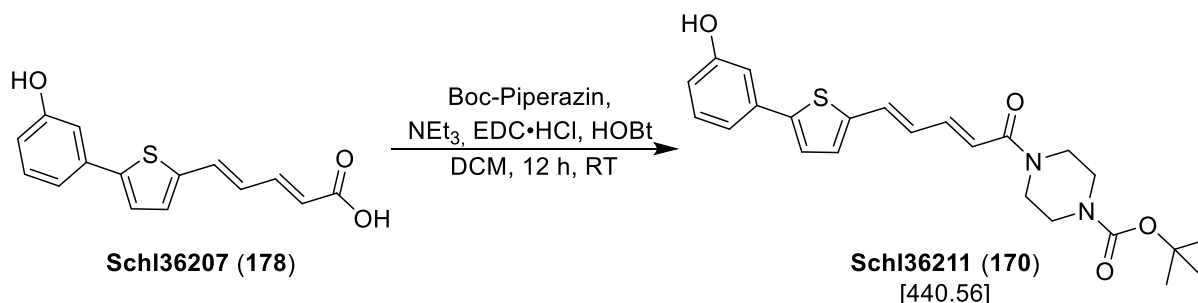
MS (ESI-): m/z (%) = 271 (100, $[M-H]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{15}H_{11}O_3S$):

ber.: 271.0434

gef.: 271.0425.

Darstellung von (2*E*,4*E*)-*tert*-Butyl-4-(-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)penta-2,4-dienoyl)piperazin-1-carboxylat (Schl36211; 170)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36207** (360 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq.), Boc-Piperazin (248 mg, 1.32 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (378 mg, 1.98 mmol, 1.5 eq.), HOBT (268 mg, 1.98 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.55 mL, 3.96 mmol, 3.0 eq.) in DCM (90 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 40:1). Es wurden 476 mg (1.08 mmol, 82 %) des gewünschten Produkts **Schl36211** als gelber Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 16:1 erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 205 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.62 (s, 1H, OH), 7.41 (d, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.31-7.14 (m, 4H, Vinyl-CH, Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.12-7.08 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.03 (t, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.91-6.68 (m, 3H, Vinyl-CH), 3.55 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 3.34 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 1.42 (s, 9H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 164.5 (1C, CO-N), 157.9 (1C, Phenyl-C), 153.8 (1C, COOOC(CH₃)₃), 143.9 (1C, Thiophen-C), 141.6 (1C, Vinyl-CH), 140.6 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Phenyl-C), 131.1 (1C, Vinyl-CH), 130.3 (1C, Phenyl-C), 129.9 (1C, Thiophen-C), 126.6 (1C, Thiophen-C), 124.6 (1C, Vinyl-CH), 121.0 (1C, Vinyl-CH), 116.3 (1C, Phenyl-C), 115.3 (1C, Phenyl-C), 112.0 (1C, Phenyl-C), 79.2 (1C, C(CH₃)₃), 28.1 (3C, CH₃). Die Piperazin-CH₂-Gruppen sind in dem Spektrum nicht sichtbar.

IR: ν [cm⁻¹] = 2968 (w), 2355 (w), 2224 (w), 2166 (w), 2030 (w), 2007 (w), 1691 (s), 1622 (m), 1596 (w), 1570 (m), 1524 (w), 1451 (s), 1412 (s), 1367 (m), 1284 (w), 1249 (m), 1229 (s), 1162 (vs), 1125 (m), 1084 (m), 1051 (w), 1028 (m), 992 (vs), 949 (w), 935 (w), 862 (m), 840 (w), 824 (w), 800 (m), 767 (m), 709 (w), 689 (m), 624 (w), 570 (w), 530 (w), 518 (w), 506 (w), 449 (w), 435 (w), 406 (w).

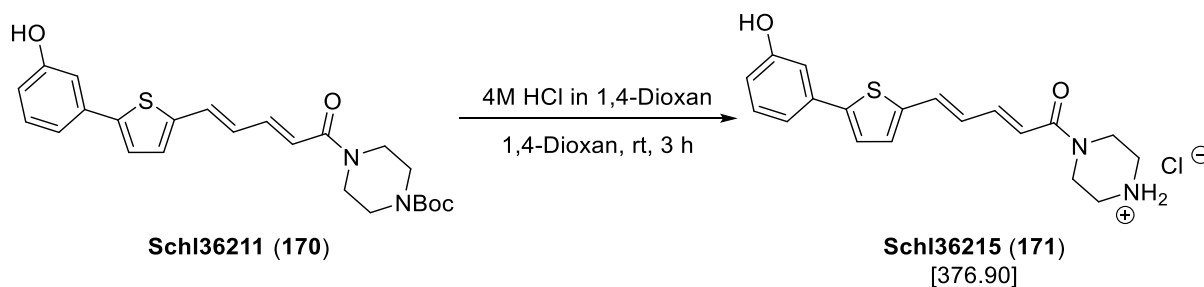
MS (ESI+): m/z (%) = 441 (55, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₄H₂₉N₂O₄S):

ber.: 441.1843

gef.: 441.1829.

Darstellung von 4-((2*E*,4*E*)-5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)penta-2,4-dienoyl)-piperazin-1-iumchlorid (Schl36215; 171)



Nach **AAV10** aus **Schl36211** (365 mg, 0.83 mmol, 1.00 eq.) und 4M HCl in 1,4-Dioxan (6.30 mL) in 1,4-Dioxan (4.40 mL). Es wurden 232 mg (0.62 mmol, 74 %) des gewünschten Produkts **Schl36215** als brauner Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 10:1 erhalten.

Smp.: 227-240 °C.

¹H-NMR: (DMSO-*D*₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.70 (s, 1H, OH), 9.41 (brs, 2H, NH₂), 7.41 (d, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.29 (d, ³*J* = 14.8 Hz, 1H, Vinyl-CH), 7.25-7.16 (m, 3H, Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.09 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.03 (t, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.86-6.73 (m, 3H, Vinyl-CH), 3.81 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 3.10 (brs, 4H, Piperazin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-*D*₆, 100 MHz), δ [ppm] = 164.6 (1C, CO-N), 157.9 (1C, Phenyl-C), 144.1 (1C, Thiophen-C), 142.1 (1C, Vinyl-CH), 140.5 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Phenyl-C), 131.5 (1C, Vinyl-CH), 130.3 (1C, Phenyl-C), 130.1 (1C, Thiophen-C), 126.4 (1C, Thiophen-C), 124.7 (1C, Vinyl-CH), 120.4 (1C, Vinyl-CH), 116.2 (1C, Phenyl-C), 114.5 (1C, Phenyl-C), 112.1 (1C, Phenyl-C). Die Piperazin-CH₂-Gruppen sind in dem Spektrum nicht sichtbar.

IR: ν [cm⁻¹] = 3566 (w), 3149 (w), 3030 (w), 2956 (w), 2716 (w), 2190 (w), 2034 (w), 1623 (s), 1574 (vs), 1525 (m), 1453 (vs), 1435 (vs), 1362 (m), 1338 (w), 1318 (w), 1288 (m), 1270 (s), 1251 (m), 1210 (s), 1184 (m), 1163 (m), 1140 (s), 1116 (m), 1081 (w), 1038 (m), 988 (s), 966 (w), 868 (w), 855 (m), 817 (w), 791 (m), 740 (w), 721

(w), 706 (w), 689 (m), 558 (w), 548 (w), 526 (w), 518 (w), 474 (w),
453 (w), 418 (m), 405 (m).

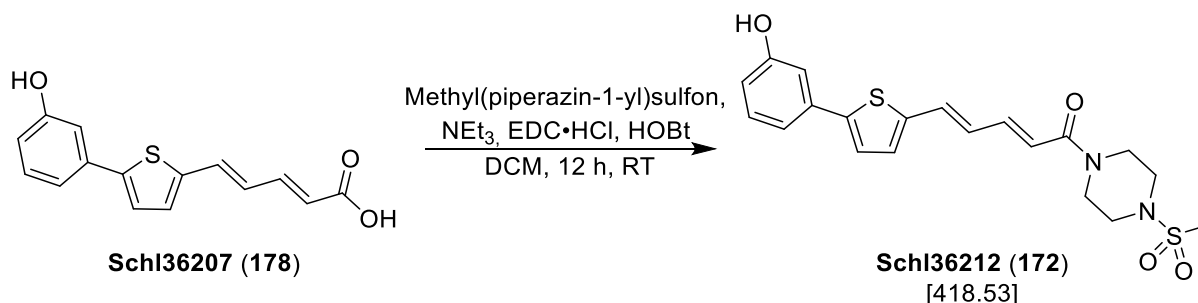
MS (ESI+): m/z (%) = 341 (46, $[M+H]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{19}H_{21}N_2O_2S$):

ber.: 341.1318

gef.: 341.1327.

Darstellung von (2*E*,4*E*)-5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(4-(methylsulfonyl)-piperazin-1-yl)penta-2,4-dien-1-on (Schl36212; 172)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36207** (150 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), Methyl(piperazin-1-yl)sulfon (90.3 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (158 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.), HOBT (111 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.23 mL, 1.65 mmol, 3.0 eq.) in DCM (38 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 40:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus MeOH umkristallisiert. Es wurden 54 mg (0.13 mmol, 23 %) des gewünschten Produkts **Schl36212** als gelber Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 7:1 erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 210-224 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.62 (s, 1H, OH), 7.41 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.28 (d, $^3J = 14.8$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 7.24-7.15 (m, 3H, Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.10 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.92-6.72 (m, 3H, Vinyl-CH), 3.68 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 3.14 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 2.89 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 164.4 (1C, CO-N), 157.8 (1C, Phenyl-C), 143.9 (1C, Thiophen-C), 141.8 (1C, Vinyl-CH), 140.5 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Phenyl-C), 131.2 (1C, Vinyl-CH), 130.2 (1C, Phenyl-C), 129.9 (1C, Thiophen-C), 126.5 (1C, Thiophen-C), 124.6 (1C, Vinyl-CH), 120.7 (1C, Vinyl-CH), 116.2 (1C, Phenyl-C), 115.3 (1C, Phenyl-C), 112.0 (1C, Phenyl-C), 34.1

(1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 45.8 (1C, Piperazin- $\underline{\text{C}}$), 45.2 (1C, Piperazin- $\underline{\text{C}}$), 44.5 (1C, Piperazin- $\underline{\text{C}}$), 41.2 (1C, Piperazin- $\underline{\text{C}}$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3169 (w), 2988 (w), 2866 (w), 2799 (w), 2497 (w), 2387 (w), 2283 (w), 2242 (w), 2229 (w), 2155 (m), 2081 (m), 2045 (m), 1891 (w), 1748 (w), 1622 (m), 1574 (s), 1560 (s), 1528 (w), 1443 (s), 1339 (m), 1321 (s), 1270 (m), 1242 (m), 1229 (m), 1217 (m), 1175 (s), 1146 (m), 1111 (w), 1059 (w), 1045 (w), 986 (m), 959 (m), 926 (m), 857 (w), 772 (vs), 740 (m), 681 (m), 651 (w), 623 (w), 513 (s), 470 (s), 462 (s), 436 (s), 406 (m).

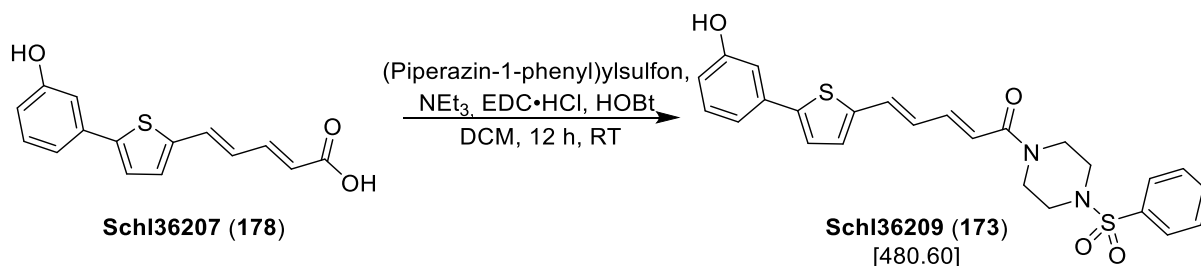
MS (ESI+): m/z (%) = 419 (33, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 441 (77, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$):

ber.: 419.1094

gef.: 419.1082.

Darstellung von (2*E*,4*E*)-5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(4-(phenylsulfonyl)-piperazin-1-yl)penta-2,4-dien-1-on (Schl36209; 173)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36207** (200 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.), (Piperazin-1-phenyl)ylsulfon (191 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (210 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.), HOBT (148 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.30 mL, 2.19 mmol, 3.0 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus MeOH umkristallisiert. Es wurden 214 mg (0.45 mmol, 61 %) des gewünschten Produkts **Schl36209** als gelber Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 5:2 erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ (DCM:MeOH 20:1).

HPLC: 40.7% MeCN, 97% Reinheit.

Smp.: 117-131 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.62 (s, 1H, OH), 7.77-7.70 (m, 3H, Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.68-7.62 (m, 2H, 2x Phenyl-CH), 7.40 (d, $^3J = 3.7$ Hz, Thiophen-CH), , 7.25-6.99 (m, 6H, 5x Phenyl-CH, Vinyl-CH), 6.86-6.64 (m, 3H, Vinyl-CH), 3.65 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 2.91 (brs, 4H, Piperazin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 164.5 (1C, CO-N), 157.9 (1C, Phenyl-C), 145.8 (1C, Thiophen-C), 143.9 (1C, Vinyl-CH), 141.8 (1C, Thiophen-C), 140.5 (1C, Phenyl-C), 134.7 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Phenyl-C), 133.5 (1C, Vinyl-CH), 131.3 (1C, Phenyl-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 130.0 (1C, Thiophen-C), 129.5 (2C, Phenyl-C), 127.6 (2C, Phenyl-C), 126.5 (1C, Vinyl-CH), 120.6 (1C, Vinyl-CH), 116.3 (1C, Phenyl-C), 115.3 (1C, Phenyl-C), 112.0 (1C, Phenyl-C), 46.2 (1C, Piperazin-C), 45.8 (1C, Piperazin-C), 44.3 (1C, Piperazin-C), 40.8 (1C, Piperazin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 2916 (w), 2857 (w), 1624 (m), 1576 (m), 1529 (w), 1443 (m), 1347 (m), 1327 (m), 1309 (m), 1271 (m), 1243 (m), 1214 (w), 1161 (s), 1113 (m), 1092 (w), 1054 (w), 991 (w), 925 (m), 859 (w), 845 (w), 809 (w), 779 (w), 758 (w), 737 (s), 687 (s), 588 (w), 573 (vs), 535 (m), 518 (m), 491 (m), 473 (w), 447 (m), 418 (w).

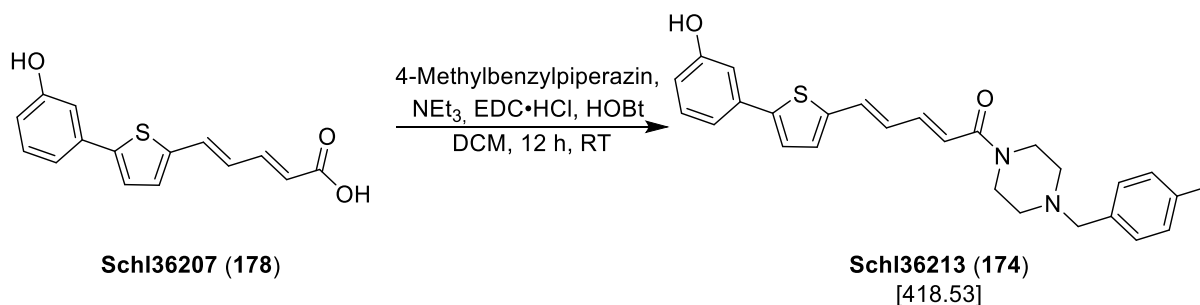
MS (ESI+): m/z (%) = 481 (18, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₅N₂O₄S₂):

ber.: 481.1250

gef.: 481.1239.

Darstellung von (2E,4E)-5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(4-(4-methylbenzyl)piperazin-1-yl)penta-2,4-dien-1-on (Schl36213; 174)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36207** (200 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.), 1-(4-Methylbenzyl)piperazin (191 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (210 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.), HOBt (148 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.30 mL, 2.19 mmol, 3.0 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 40:1). Es wurden 300 mg (0.67 mmol, 92 %) des gewünschten Produkts **Schl36213** als gelber Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 6:1 erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (DCM:MeOH 20:1).

HPLC: 49.6% MeCN, >99% Reinheit.

Smp.: 90-99 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.61 (s, 1H, OH), 7.40 (d, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.28-7.06 (m, 9H, Vinyl-CH, Thiophen-CH, 7x Phenyl-CH), 7.02 (t, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.88-6.71 (m, 3H, Vinyl-CH), 3.55 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 3.45 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 2.34 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 164.2 (1C, CO-N), 157.8 (1C, Phenyl-C), 143.8 (1C, Thiophen-C), 141.2 (1C, Vinyl-CH), 140.6 (1C, Thiophen-C), 136.0 (1C, Phenyl-C), 134.7 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Phenyl-C), 130.8 (1C, Vinyl-CH), 130.2 (1C, Phenyl-C), 129.7 (1C, Phenyl-C), 128.8 (2C, Phenyl-C), 128.7 (2C, Phenyl-C), 126.7 (1C, Thiophen-C), 124.5 (1C, Vinyl-CH), 121.1

(1C, Vinyl-CH), 116.2 (1C, Phenyl-C), 115.2 (1C, Phenyl-C), 112.0 (1C, Phenyl-C), 61.5 (1C, CH₂-Phenyl), 53.2 (1C, Piperazin-C), 52.1 (1C, Piperazin-C), 45.0 (1C, Piperazin-C), 41.5 (1C, Piperazin-C), 20.7 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3179 (w), 3055 (w), 2916 (w), 2798 (w), 1623 (s), 1571 (s), 1529 (m), 1514 (w), 1438 (vs), 1364 (m), 1341 (m), 1290 (m), 1263 (m), 1218 (s), 1181 (m), 1144 (m), 1108 (m), 1097 (m), 1043 (m), 989 (s), 932 (w), 860 (m), 846 (m), 821 (m), 810 (m), 778 (s), 754 (m), 687 (m), 660 (w), 629 (w), 603 (w), 574 (w), 551 (w), 536 (w), 521 (w), 489 (m), 472 (m), 450 (w), 443 (w), 418 (w).

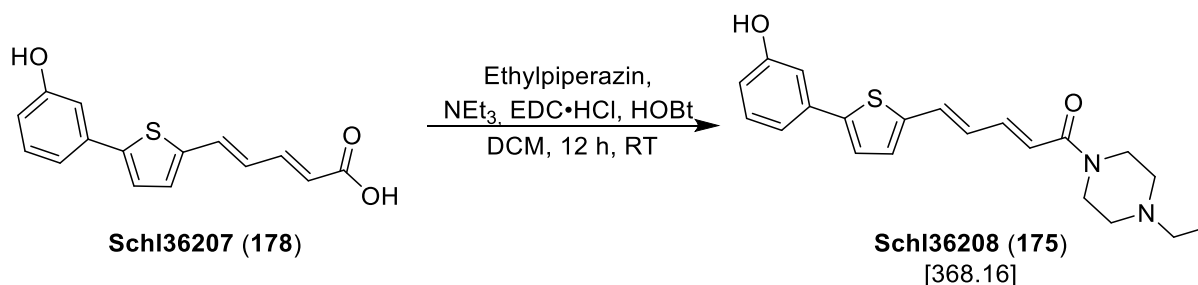
MS (ESI+): m/z (%) = 445 (67, [M+H]⁺), 467 (3, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₇H₂₉N₂O₂S):

ber.: 445.1944

gef.: 445.1948.

Darstellung von (2*E*,4*E*)-1-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)-thiophen-2-yl)penta-2,4-dien-1-on (Schl36208; 175)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36207** (200 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.), Ethylpiperazin (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (210 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.), HOBT (148 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.30 mL, 2.19 mmol, 3.0 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus MeCN umkristallisiert. Es wurden 104 mg (0.28 mmol, 39 %) des gewünschten Produkts **Schl36208** als gelber Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 15:1 erhalten.

DC: $R_f = 0.46$ (DCM:MeOH 10:1).

HPLC: 39.5% MeCN, >99% Reinheit.

Smp.: 136-159 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.62 (s, 1H, OH), 7.41 (d, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.32-7.18 (m, 3H, Vinyl-CH, Thiophen-CH, Phenyl-CH), 7.18-7.07 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.02 (t, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.93-6.68 (m, 3H, Vinyl-CH), 3.56 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 2.28-2.38 (m, 6H, Piperazin-CH₂, N-CH₂-CH₃), 1.01 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, N-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 164.3 (1C, CO-N), 157.9 (1C, Phenyl-C), 143.8 (1C, Thiophen-C), 141.3 (1C, Vinyl-CH), 140.6 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Thiophen-C), 130.9 (1C, Vinyl-CH), 130.3 (1C, Phenyl-C), 129.8 (1C, Phenyl-C), 126.7 (1C, Thiophen-C), 124.6 (1C, Vinyl-CH), 121.2 (1C, Vinyl-CH), 116.3 (1C, Phenyl-C), 115.3 (1C, Phenyl-C), 112.0 (1C, Phenyl-C), 51.5

(1C, N-CH₂-CH₃), 11.9 (1C, N-CH₂-CH₃). Die Piperazin-CH₂-Gruppen sind in dem Spektrum nicht sichtbar.

IR: ν [cm⁻¹] = 3133 (w), 3099 (w), 3017 (w), 2968 (w), 2805 (w), 2764 (w), 1620 (m), 1577 (vs), 1530 (w), 1454 (vs), 1376 (m), 1342 (w), 1329 (w), 1290 (m), 1267 (m), 1244 (s), 1232 (s), 1202 (m), 1181 (m), 1163 (m), 1148 (m), 1123 (m), 1085 (w), 1041 (m), 1019 (m), 984 (vs), 930 (m), 860 (m), 809 (s), 861 (m), 779 (w), 761 (w), 728 (m), 683 (m), 644 (w), 625 (w), 610 (w), 582 (w), 571 (w), 529 (w), 513 (w), 445 (w), 406 (w).

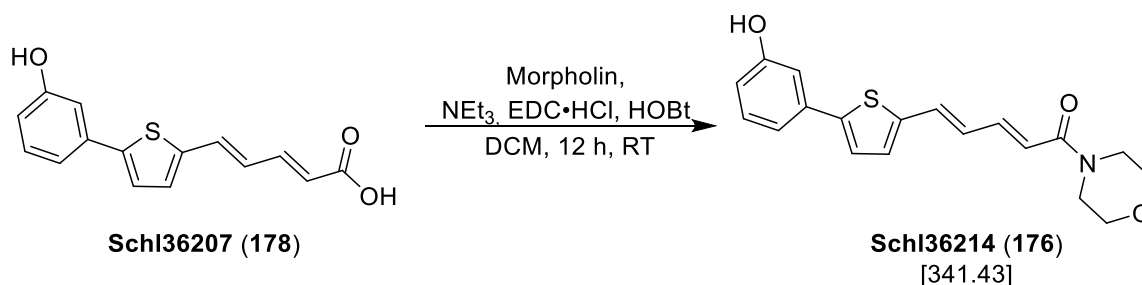
MS (ESI+): m/z (%) = 365 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₅N₂O₂S):

ber.: 369.1631

gef.: 369.1639.

Darstellung von (2E,4E)-5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-morpholinopenta-2,4-dien-1-on (Schl36214; 176)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36207** (200 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.09 mL, 1.10 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (210 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.), HOBt (148 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.30 mL, 2.19 mmol, 3.0 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Es wurden 192 mg (0.56 mmol, 77 %) des gewünschten Produkts **Schl36214** als gelber Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 7:1 erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 221 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.61 (s, 1H, OH), 7.41 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (d, $^3J = 14.6$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 7.25-7.14 (m, 3H, Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.10 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.90-6.71 (m, 3H, Vinyl-CH), 3.58 (brs, 8H, CO-N-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 164.5 (1C, CO-N), 157.8 (1C, Phenyl-C), 143.8 (1C, Thiophen-C), 141.4 (1C, Vinyl-CH), 140.5 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Thiophen-C), 131.0 (1C, Vinyl-CH), 130.2 (1C, Phenyl-C), 129.8 (1C, Thiophen-C), 126.6 (1C, Phenyl-C), 124.6 (1C, Vinyl-CH), 120.8 (1C, Vinyl-CH), 116.2 (1C, Phenyl-C), 115.2 (1C, Phenyl-C), 112.0 (1C, Phenyl-C), 66.2 (1C, Morpholin-C), 62.2 (1C, Morpholin-C), 53.2 (1C, Morpholin-C), 45.6 (1C, Morpholin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3011 (w), 2849 (w), 2192 (w), 2101 (w), 1744 (w), 1619 (m), 1570 (m), 1543 (m), 1533 (m), 1457 (s), 1436 (s), 1399 (m), 1387 (m), 1361 (m), 1291 (w), 1245 (m), 1230 (m), 1175 (w), 1165 (w), 1105 (s), 1085 (w), 1071 (w), 1039 (m), 1022 (w), 981 (vs), 857 (m), 819 (w), 798 (s), 757 (s), 702 (w), 684 (s), 608 (w), 575 (m), 562 (w), 525 (m), 509 (m), 471 (w), 451 (m), 425 (w), 412 (w), 406 (w).

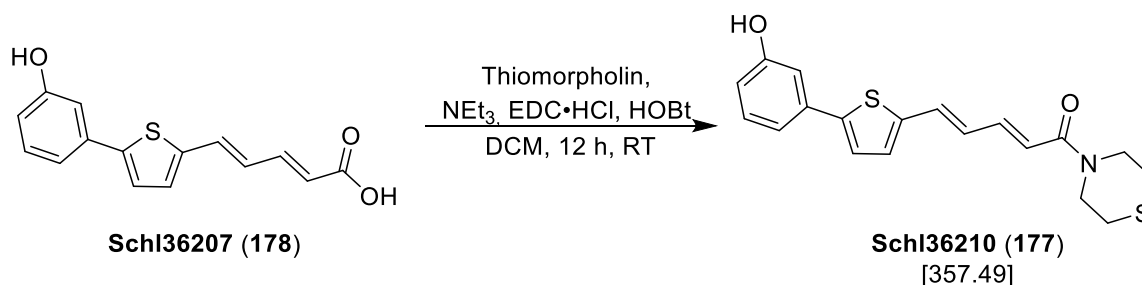
MS (ESI+): m/z (%) = 342 (100, [M+H]⁺), 364 (72, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₀NO₃S):

ber.: 342.1158

gef.: 342.1154.

Darstellung von (2E,4E)-5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-thiomorpholinopenta-2,4-dien-1-on (Schl36210; 177)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36207** (150 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.08 mL, 0.83 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (158 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.), HOBT (111 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.23 mL, 1.65 mmol, 3.0 eq.) in DCM (38 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 40:1). Das Produkt wurde zusätzlich aus MeOH umkristallisiert. Es wurden 56 mg (0.16 mmol, 28 %) des gewünschten Produkts **Schl36210** als gelber Feststoff erhalten. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch in einem Verhältnis von 21:1 erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 219 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.62 (s, 1H, OH), 7.41 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.29-7.13 (m, 4H, Vinyl-CH, Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.10 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.85-6.72 (m, 3H, Vinyl-CH), 3.82 (brs, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.60 (brs, 4H, CO-N-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 164.5 (1C, CO-N), 157.8 (1C, Phenyl-C), 143.8 (1C, Thiophen-C), 141.5 (1C, Vinyl-CH), 140.6 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Phenyl-C), 130.9 (1C, Vinyl-CH), 130.2 (1C, Phenyl-C), 129.8 (1C, Thiophen-C), 126.7 (1C, Thiophen-C), 124.5 (1C, Vinyl-CH), 121.1 (1C, Vinyl-CH), 116.2 (1C, Phenyl-C), 115.2 (1C, Phenyl-C), 112.0 (1C, Phenyl-C), 47.8 (1C, Thiomorpholin-C), 44.2 (1C, Thiomorpholin-C), 27.4 (1C, Thiomorpholin-C), 26.6 (1C, Thiomorpholin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3117 (w), 3019 (w), 2965 (w), 2914 (w), 1960 (w), 1619 (s), 1593 (m), 1557 (s), 1533 (m), 1465 (s), 1449 (vs), 1431 (s), 1417 (m), 1355 (m), 1339 (w), 1312 (w), 1292 (w), 1278 (m), 1251 (m), 1230 (s), 1198 (w), 1171 (m), 1160 (m), 1116 (w), 1079 (w), 1058 (w), 1044 (w), 997 (m), 955 (m), 868 (m), 844 (m), 829 (w), 802 (m), 764 (s), 700 (m), 689 (m), 655 (w), 628 (w), 612 (w), 550 (w), 517 (w), 476 (w), 451 (w), 421 (w).

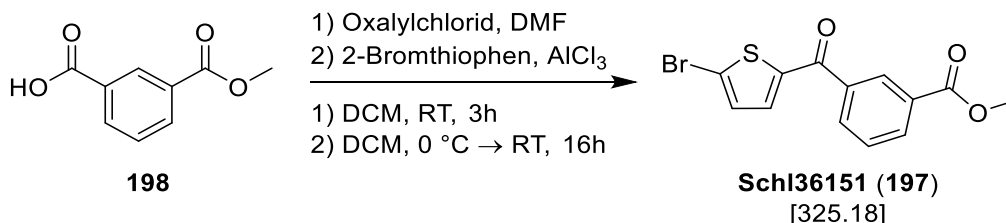
MS (ESI+): m/z (%) = 358 (45, [M+H]⁺), 380 (40, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₀NO₂S₂):

ber.: 358.0930

gef.: 258.0927.

Darstellung von 3-(5-Bromthiophen-2-yl-carbonyl)benzoesäuremethylester (Schl36151; 197)



Nach **AAV4, Methode C** (die Vorschrift wurde bis zum Entfernen der flüchtigen Komponenten verfolgt) und anschließend nach **AAV2** aus Methylhydrogenisophtalat (**198**, 3.00 g, 16.7 mmol, 1.0 eq.), Oxalylchlorid (2.10 mL, 25.0 mmol, 1.5 eq.), DMF (2 Tropfen) in DCM (50 mL) und 2-Bromthiophen (1.60 mL, 16.7 mmol, 1.0 eq.), AlCl_3 (4.90 g, 36.7 mmol, 2.2 eq.) in DCM (80 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 9:1) an Kieselgel gereinigt. Es wurden 2.92 g (8.97 mmol, 54 %) des gewünschten Produkts **Schl36151** als orangener Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.37$ (Cyclohexan:EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 8.31 (t, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 8.24 (dt, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 8.10 (dt, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.74 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.58 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.46 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 3.90 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 185.4 (1C, C=O), 165.4 (1C, C=OOMe), 144.0 (1C, Thiophen- C), 137.0 (1C, Phenyl- C), 136.6 (1C, Thiophen- C), 133.3 (1C, Phenyl- C), 132.9 (1C, Phenyl- C), 132.6 (1C, Thiophen- C), 130.1 (1C, Phenyl- C), 129.5 (1C, Phenyl- C), 129.2 (1C, Phenyl- C), 123.0 (1C, Thiophen- C), 52.5 (1C, CH_3).

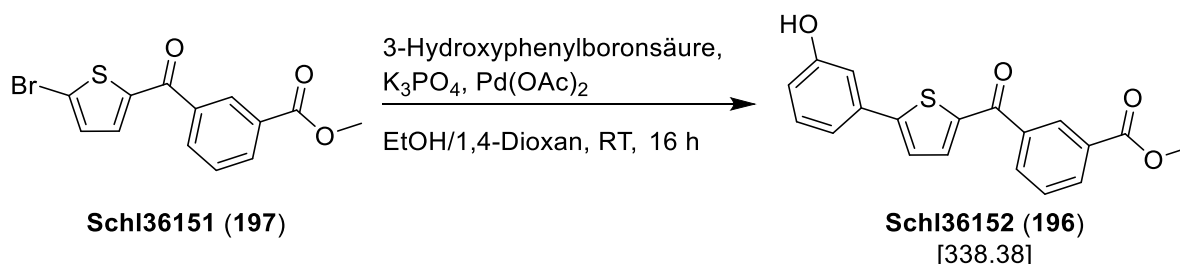
MS (ESI+): m/z (%) = 326 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 343 (10, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für M+Na (C₁₃H₉BrNaO₃S):

ber.: 346.9348

gef.: 346.9358.

Darstellung von 3-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-ylcarbonyl)benzoesäuremethylester (Schl36152; 196)



Nach **AAV1**, **Methode A** aus **Schl36151** (2.92 g, 8.97 mmol, 1.0 eq.), 3-Hydroxyphenylboronsäure (1.96 g, 13.5 mmol, 1.5 eq.), K_3PO_4 (3.80 g, 17.94 mmol, 2.0 eq.) und $Pd(OAc)_2$ (40 mg, 0.18 mmol, 2mol%) in EtOH (45 mL). Es wurde so viel 1,4-Dioxan dazugegeben, bis alle Reaktanden sich gelöst hatten. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 4:1 \rightarrow 1:1) an Kieselgel gereinigt. Es wurden 2.61 g (7.72 mmol, 86 %) des gewünschten Produkts **Schl36152** als orangener Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ (Cyclohexan:EtOAc 4:1).

1H -NMR: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 9.74 (s, 1H, OH), 8.34 (s, 1H, Phenyl-CH), 8.23 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 8.12 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.77-7.71 (m, 2H, Phenol-CH, Phenyl-CH), 7.62 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.31-7.23 (m, 2H, Thiophen-CH, Phenol-CH), 7.16 (s, 1H, Phenol-CH), 6.85 (d, $^3J = 7.8$ Hz, Phenol-CH), 3.91 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 186.2 (1C, \underline{CO}), 165.6 (1C, \underline{COOMe}), 158.0 (1C, Phenyl- \underline{C}), 152.9 (1C, Phenyl- \underline{C}), 140.1 (1C, Thiophen- \underline{C}), 137.7 (1C, Phenyl- \underline{C}), 137.2 (1C, Thiophen- \underline{C}), 133.6 (1C, Phenyl- \underline{C}), 133.4 (1C, Phenyl- \underline{C}), 132.7 (1C, Thiophen- \underline{C}), 130.5 (1C, Phenyl- \underline{C}), 130.1 (1C, Phenyl- \underline{C}), 129.5 (1C, Phenyl- \underline{C}), 129.2 (1C, Phenyl- \underline{C}), 125.2 (1C, Thiophen- \underline{C}), 117.0 (1C, Phenyl- \underline{C}), 116.7 (1C, Phenyl- \underline{C}), 112.7 (1C, Phenyl- \underline{C}), 52.5 (1C, $\underline{CH_3}$).

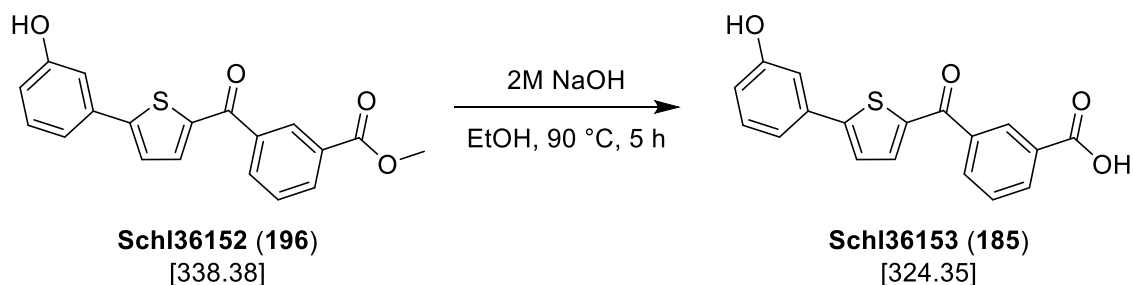
MS (ESI+): m/z (%) = 339 (100, $[M+H]^+$), 356 (33, $[M+NH_4]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₁₅O₄S):

ber.: 339.0686

gef.: 339.0693.

Darstellung von 3-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl-carbonyl)benzoesäure (Schl36153; 185)



Nach **AAV7, Methode B** aus **Schl36152** (2.61 g, 8.97 mmol, 1.0 eq.) und 2M NaOH (35 mL) in EtOH (35 mL). Es wurden 2.01 g (5.69 mmol, 77 %) des gewünschten Produkts **Schl36153** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 265 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 13.30 (s, 1H, COOH), 9.75 (s, 1H, OH), 8.34 (s, 1H, Phenyl-CH), 8.22 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 8.10 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.74-7.70 (m, 2H, Phenol-CH, Phenyl-CH), 7.62 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.31-7.23 (m, 2H, Thiophen-CH, Phenol-CH), 7.17 (s, 1H, Phenol-CH), 6.85 (d, $^3J = 8.9$ Hz, Phenol-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 186.3 (1C, CO), 166.6 (1C, COOH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 152.8 (1C, Phenyl-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 137.6 (1C, Phenyl-C), 137.1 (1C, Thiophen-C), 133.7 (1C, Phenyl-C), 133.0 (1C, Phenyl-C), 132.9 (1C, Thiophen-C), 131.3 (1C, Phenyl-C), 130.6 (1C, Phenyl-C), 129.4 (1C, Phenyl-C), 129.3 (1C, Phenyl-C), 125.2 (1C, Thiophen-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 116.7 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3309 (w), 3024 (w), 2977 (w), 2825 (w), 2556 (w), 1703 (m), 1619 (s), 1597 (s), 1456 (m), 1438 (s), 1413 (m), 1377 (w), 1330 (s), 1296 (m), 1283 (m), 1263 (m), 1243 (m), 1224 (m), 1190 (m), 1161 (m), 1107 (w), 1085 (w), 1067 (m), 997 (w), 929 (w), 915

(w), 901 (w), 867 (m), 833 (m), 813 (m), 768 (m), 728 (s), 719 (vs), 693 (w), 675 (m), 642 (m), 588 (w), 565 (m), 539 (w), 489 (w), 452 (w), 434 (m), 412 (w).

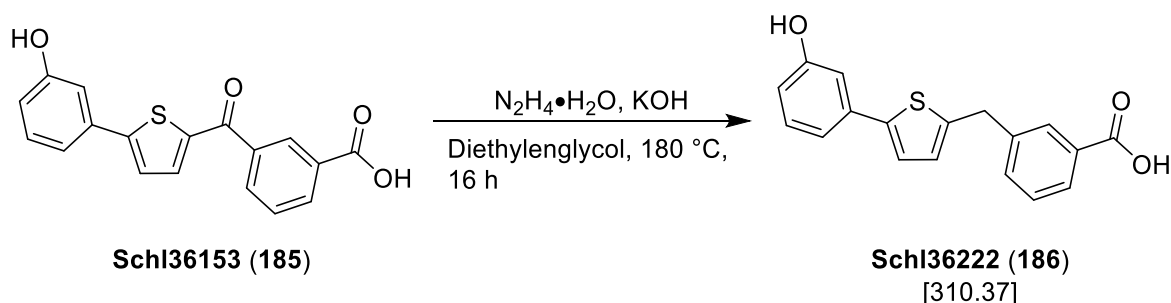
MS (ESI+): m/z (%) = 325 (100, $[M+H]^+$), 347 (30, $[M+Na]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{18}H_{13}O_4S$):

ber.: 325.0529

gef.: 325.0533.

Darstellung von 3-((5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)methyl)benzoesäure (Schl36222; 186)



Nach **AAV3** aus **Schl36153** (800 mg, 2.47 mmol, 1.0 eq.), KOH (554 mg, 9.87 mmol, 4.0 eq.) und $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.48 mL, 9.87 mmol, 4.0 eq.) in Diethylenglycol (10 mL). Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert. Es wurden 663 mg (2.14 mmol, 87 %) des gewünschten Produkts **Schl36222** als rot-brauner Feststoff erhalten.

Smp.: 145 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 12.93 (s, 1H, COOH), 9.49 (s, 1H, OH), 7.87 (t, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.82 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.56 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.46 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1H Phenyl-CH), 7.25 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.16 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.99 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.94 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.91 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 6.67 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, Phenol-CH), 4.23 (s, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 167.3 (1C, COOH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 143.1 (1C, Thiophen-C), 142.1 (1C, Thiophen-C), 140.9 (1C, Phenyl-C), 135.0 (1C, Thiophen-C), 133.0 (1C, Phenyl-C), 131.0 (1C, Phenyl-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 129.3 (1C, Phenyl-C), 128.5 (1C, Phenyl-C), 127.5 (1C, Phenyl-C), 126.8 (1C, Phenyl-C), 123.2 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.5 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 35.5 (1C, CH₂).

IR: ν [cm^{-1}] = 3328 (w), 3024 (w), 2823 (w), 2674 (w), 2563 (w), 1685 (vs), 1606 (m), 1581 (s), 1501 (m), 1454 (m), 1423 (m), 1366 (w), 1303 (m), 1259 (m), 1229 (m), 1204 (m), 1181 (m), 1165 (m), 1123 (w), 1084 (w), 990 (m), 933 (m), 922 (m), 852 (m), 840 (w), 822 (w), 801 (m), 776 (s), 758 (m), 741 (m), 700 (s), 677 (s), 663 (m), 630 (m), 578 (w), 561 (w), 538 (m), 443 (m).

MS (ESI-): m/z (%) = 309 (10, $[\text{M-H}]^-$).

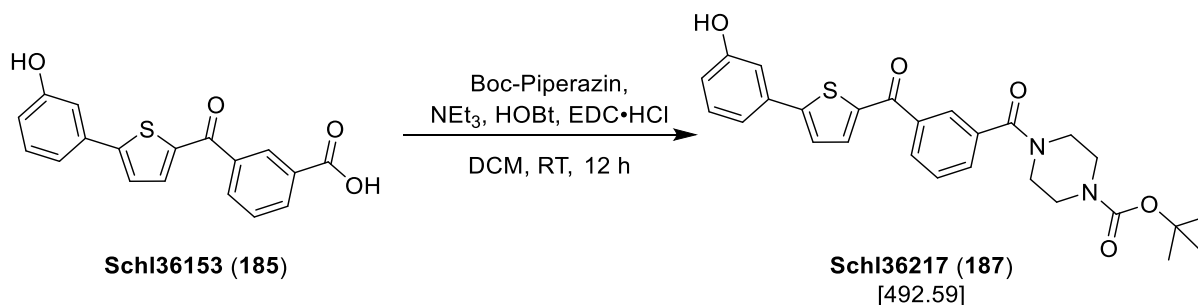
HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$):

ber.: 311.0736 gef.: 311.0731.

m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NaO}_3\text{S}$):

ber.: 333.0553 gef.: 333.0557.

Darstellung von *tert*-Butyl-4-(3-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl-carbonyl)-benzoyl)piperazin-1-carboxylat (Schl36217; 187)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36153** (300 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq.), Boc-Piperazin (173 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.39 mL, 2.79 mmol, 3.0 eq.), EDC·HCl (269 mg, 1.40 mmol, 1.5 eq.) und HOBt (189 mg, 1.40 mmol, 1.5 eq.) in DCM (50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:1) an Kieselgel gereinigt und anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden 402 mg (0.82 mmol, 88 %) des gewünschten Produkts **Schl36217** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.18$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 193 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.74 (s, 1H, OH), 7.93 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.83 (t, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.72-7.64 (m, 3H, 2x Phenyl-CH, Phenol-CH), 7.62 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.31-7.23 (m, 2H, Thiophen-CH, Phenol-CH), 7.16 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.85 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, Phenol-CH), 3.61-3.40 (m, 8H, Piperazin-CH₂), 1.41 (s, 9H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 186.4 (1C, CO), 168.2 (1C, CON), 158.0 (1C, Phenyl-C), 153.8 (1C, COOC(CH₃)₃), 152.7 (1C, Phenyl-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 137.5 (1C, Phenyl-C), 137.1 (1C, Thiophen-C), 136.1 (1C, Phenyl-C), 133.7 (1C, Phenyl-C), 130.8 (1C, Thiophen-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 129.9 (1C, Phenyl-C), 129.0 (1C, Phenyl-C), 127.2 (1C, Phenyl-C), 125.1 (1C, Thiophen-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 116.6 (1C, Phenyl-C),

112.7 (1C, Phenyl-C), 79.2 (1C C(CH₃)₃), 28.0 (3C, CH₃). Die Piperazin-C-Signale sind im Spektrum nicht klar erkennbar.

IR: ν [cm⁻¹] = 3281 (w), 2975 (w), 2929 (w), 2862 (w), 1697 (s), 1637 (s), 1586 (m), 1569 (m), 1529 (w), 1503 (w), 1481 (w), 1443 (vs), 1408 (s), 1362 (m), 1324 (m), 1284 (m), 1243 (s), 1223 (m), 1163 (vs), 1088 (m), 1065 (m), 1019 (m), 995 (m), 972 (w), 937 (w), 919 (w), 859 (w), 841 (m), 821 (w), 808 (w), 792 (w), 779 (m), 770 (m), 757 (m), 723 (s), 707 (w), 686 (m), 672 (w), 637 (m), 567 (w), 551 (w), 537 (m), 469 (w), 459 (w), 436 (w), 410 (w).

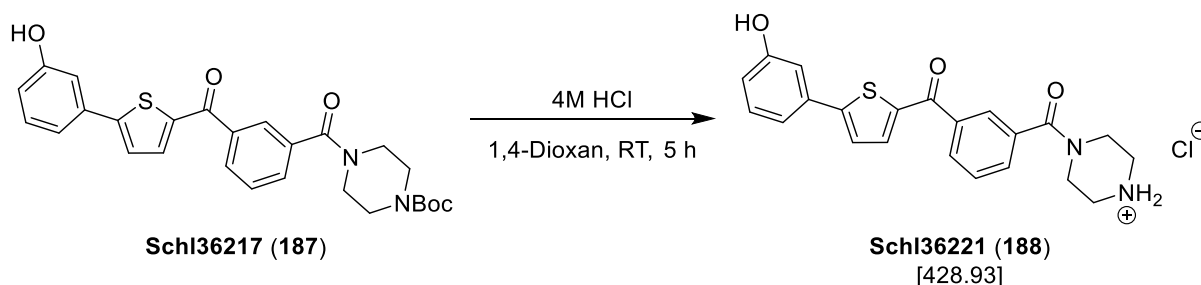
MS (ESI+): m/z (%) = 493 (10, [M+H]⁺), 515 (17, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₇H₂₉N₂O₅S):

ber.: 493.1792

gef.: 493.1789.

Darstellung von 4-(3-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl-carbonyl)benzoyl)-piperazin-1-ium-chlorid (Schl36219; 188)



Nach **AAV10** aus **Schl36217** (217 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) und 4M HCl in 1,4-Dioxan (0.5 mL) in 1,4-Dioxan (2 mL). Das Rohprodukt wurde aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 138 mg (0.32 mmol, 73 %) des gewünschten Produkts **Schl36221** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 250 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.80 (s, 1H, OH), 9.29 (s, 2H, NH₂), 7.95 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.90 (s, 1H, Phenyl-CH), 7.77-7.66 (m, 3H, 2x Phenyl-CH, Phenol-CH), 7.62 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.31-7.23 (m, 2H, Thiophen-CH, Phenol-CH), 7.18 (t, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, Phenol-CH), 6.86 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, Phenol-CH), 3.72 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 3.17 (brs, 4H, Piperazin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 186.4 (1C, CO), 168.3 (1C, CON), 158.1 (1C, Phenyl-C), 152.8 (1C, Phenyl-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 137.5 (1C, Phenyl-C), 137.2 (1C, Thiophen-C), 135.5 (1C, Phenyl-C), 133.6 (1C, Phenyl-C), 130.9 (1C, Thiophen-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 129.1 (1C, Phenyl-C), 127.4 (1C, Phenyl-C), 125.1 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 116.7 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C), 42.5 (1C, Piperazin-C), 42.3 (1C, Piperazin-C), 38.4 (1C, Piperazin-C), 37.3 (1C, Piperazin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3401 (m), 3171 (w), 2935 (w), 2843 (w), 2758 (m), 2470 (w), 1608 (vs), 1581 (s), 1527 (w), 1487 (w), 1462 (w), 1434 (s),

1394 (w), 1375 (w), 1331 (m), 1307 (m), 1288 (m), 1272 (m), 1251 (m), 1218 (m), 1202 (w), 1181 (m), 1136 (m), 1027 (m), 1008 (m), 943 (w), 872 (m), 857 (m), 842 (m), 817 (m), 771 (m), 748 (w), 728 (vs), 691 (m), 680 (m), 642 (m), 612 (w), 574 (w), 558 (w), 540 (w), 525 (w), 498 (w), 473 (w), 444 (m), 422 (m).

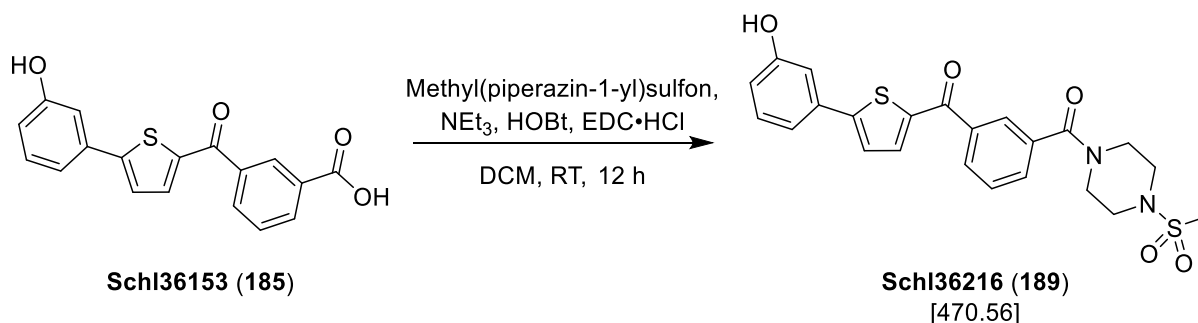
MS (ESI+): m/z (%) = 393 (100, [M-Cl]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M-Cl (C₂₂H₂₁N₂O₃S):

ber.: 393.1267

gef.: 393.1277.

Darstellung von (5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)(3-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl-carbonyl)phenyl)methanon (Schl36216; 189)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36153** (150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.), Methyl(piperazin-1-yl)sulfon (76.0 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.19 mL, 1.38 mmol, 3.0 eq.), EDC•HCl (132 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq.) und HOBT (93.0 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:3) an Kieselgel gereinigt. Es wurden 66.0 mg (0.14 mmol, 31 %) des gewünschten Produkts **Schl36216** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (Cyclohexan:EtOAc 1:3).

Smp.: 220 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.74 (s, 1H, OH), 7.95 (dt, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.85 (s, 1H, Phenyl-CH), 7.74-7.66 (m, 3H, 2x Phenyl-CH, Phenol-CH), 7.63 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.31-7.23 (m, 2H, Thiophen-CH, Phenol-CH), 7.16 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.85 (ddd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, Phenol-CH), 3.37-3.51 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.18 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 2.90 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 186.9 (1C, CO), 168.8 (1C, CON), 158.6 (1C, Phenyl-C), 153.3 (1C, Phenyl-C), 141.4 (1C, Thiophen-C), 138.1 (1C, Phenyl-C), 137.7 (1C, Thiophen-C), 136.5 (1C, Phenyl-C), 134.2 (1C, Phenyl-C), 131.3 (1C, Thiophen-C), 131.1 (1C, Phenyl-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 129.6 (1C, Phenyl-C), 127.7 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Thiophen-C), 117.5 (1C, Phenyl-C), 115.0 (1C, Phenyl-C), 113.2 (1C,

Phenyl-C), 34.7 (1C, CH₃). Die Piperazin-C-Signale sind im Spektrum nicht klar erkennbar.

IR: ν [cm⁻¹] = 3263 (w), 1631 (s), 1608 (m), 1581 (m), 1561 (m), 1483 (w), 1455 (m), 1435 (s), 1417 (m), 1366 (w), 1343 (m), 1315 (s), 1274 (s), 1255 (s), 1227 (m), 1156 (s), 1146 (vs), 1096 (w), 1067 (w), 1050 (w), 1016 (w), 974 (m), 960 (m), 941 (m), 925 (m), 867 (m), 819 (w), 809 (w), 776 (s), 757 (w), 737 (s), 705 (m), 684 (m), 664 (m), 645 (m), 636 (m), 606 (w), 563 (w), 545 (w), 516 (m), 490 (w), 474 (m), 450 (w), 438 (w).

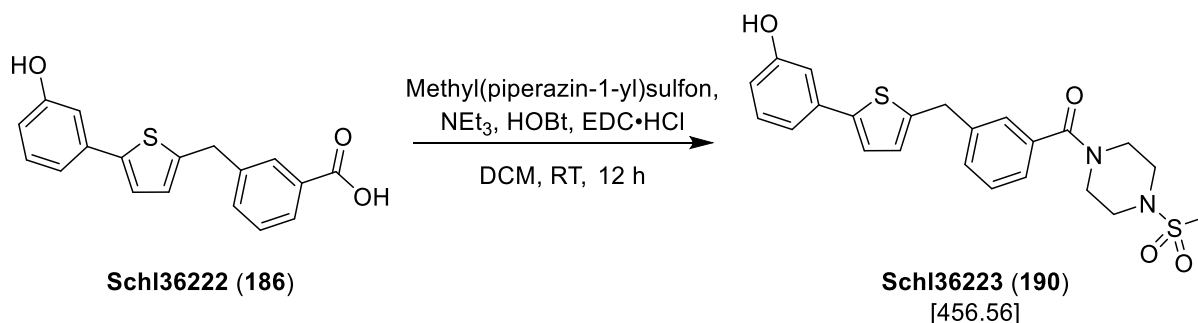
MS (ESI+): m/z (%) = 471 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₂₃N₂O₅S₂):

ber.: 471.1043

gef.: 471.1037.

Darstellung von 3-((5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)methyl)phenyl(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methanon (Schl36223; 190)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36222** (150 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.), Methyl(piperazin-1-yl)sulfon (78.0 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.20 mL, 1.45 mmol, 3.0 eq.), EDC·HCl (138 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq.) und HOBT (97.0 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:1) an Kieselgel gereinigt und anschließend aus Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 134 mg (0.31 mmol, 65 %) des gewünschten Produkts **Schl36223** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 100 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, OH), 7.42-7.41 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.34 (s, 1H, Phenyl-CH), 7.31-7.28 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.25 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.16 (t, $^4J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.99 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.94-6.93 (m, 1H, Phenyl-CH), 6.91 (d, $^3J = 3.6$ Hz, Thiophen-CH), 6.67 (d, $^3J = 8.1$ Hz, Phenyl-CH), 4.20 (s, 2H, CH₂), 3.68-3.44 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.15 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 2.88 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.1 (1C, CON), 157.8 (1C, Phenyl-C), 143.0 (1C, Thiophen-C), 142.1 (1C, Phenyl-C), 140.9 (1C, Phenyl-C), 135.6 (1C, Phenyl-C), 135.0 (1C, Thiophen-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 129.9 (1C, Thiophen-C), 128.7 (1C, Phenyl-C), 127.1 (1C, Phenyl-C), 126.8 (1C, Phenyl-C), 125.1

(1C, Phenyl-C), 123.2 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.5 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 59.8 (1C, Piperazin-CH₂), 58.1 (1C, Piperazin-CH₂), 46.7 (1C, Piperazin-CH₂), 45.4 (1C, Piperazin-CH₂), 35.1 (1C, CH₂), 34.1 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3226 (w), 3066 (w), 2924 (w), 2851 (w), 1732 (w), 1600 (m), 1579 (s), 1493 (w), 1462 (m), 1441 (m), 1340 (m), 1323 (s), 1283 (m), 1266 (m), 1222 (m), 1155 (vs), 1110 (w), 1086 (w), 1054 (w), 1020 (w), 957 (m), 943 (m), 858 (w), 842 (w), 801 (w), 775 (s), 741 (m), 716 (w), 690 (m), 641 (w), 518 (s), 489 (m), 445 (m).

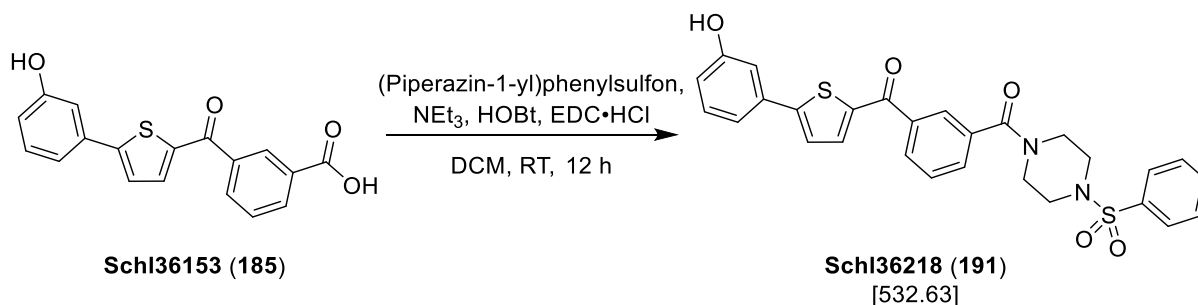
MS (ESI+): m/z (%) = 457 (70, [M+H]⁺), 479 (40, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₂₅N₂O₄S₂):

ber.: 457.1250

gef.: 457.1266.

Darstellung von (5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)(3-(4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl-carbonyl)phenyl)methanon (Schl36218; 191)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36153** (150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.), (Piperazin-1-yl)phenylsulfon (121 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.19 mL, 1.38 mmol, 3.0 eq.), EDC·HCl (132 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq.) und HOBt (93.0 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:1) an Kieselgel gereinigt und anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden 201 mg (0.38 mmol, 83 %) des gewünschten Produkts **Schl36218** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (Cyclohexan:EtOAc 1:3).

Smp.: 138 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.75 (s, 1H, OH), 7.90 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.77-7.71 (m, 4H, Phenyl-CH), 7.68-7.60 (m, 6H, 4x Phenyl-CH, Phenol-CH, Thiophen-CH), 7.32-7.24 (m, 2H, Thiophen-CH, Phenol-CH), 7.16 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.85 (d, $^3J = 6.1$ Hz, Phenol-CH), 3.67-3.50 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.00 (brs, 4H, Piperazin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 186.4 (1C, CO), 168.2 (1C, CON), 158.0 (1C, Phenyl-C), 152.7 (1C, Phenyl-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 137.4 (1C, Phenyl-C), 137.1 (1C, Thiophen-C), 135.7 (1C, Phenyl-C), 135.1 (1C, Phenyl-C), 133.6 (1C, Phenyl-C), 133.4 (1C, Phenyl-C), 131.0 (1C, Thiophen-C), 130.6 (1C, Phenyl-C), 129.9 (1C, Phenyl-C), 129.5 (2C, Phenyl-C), 129.0 (1C, Phenyl-C), 127.5 (2C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 125.1 (1C, Thiophen-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 114.5

(1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C). Die Piperazin-C-Signale sind im Spektrum nicht klar erkennbar.

IR: ν [cm⁻¹] = 3278 (w), 1617 (m), 1579 (m), 1527 (m), 1486 (w), 1458 (w), 1437 (s), 1364 (w), 1341 (w), 1310 (m), 1285 (m), 1271 (m), 1260 (m), 1215 (w), 1170 (m), 1144 (m), 1115 (w), 1086 (w), 1073 (w), 1052 (w), 1026 (w), 942 (m), 920 (w), 864 (w), 841 (w), 820 (w), 789 (w), 773 (w), 761 (w), 739 (vs), 710 (w), 688 (m), 672 (m), 638 (m), 610 (w), 575 (s), 530 (w), 504 (w), 494 (w), 449 (w).

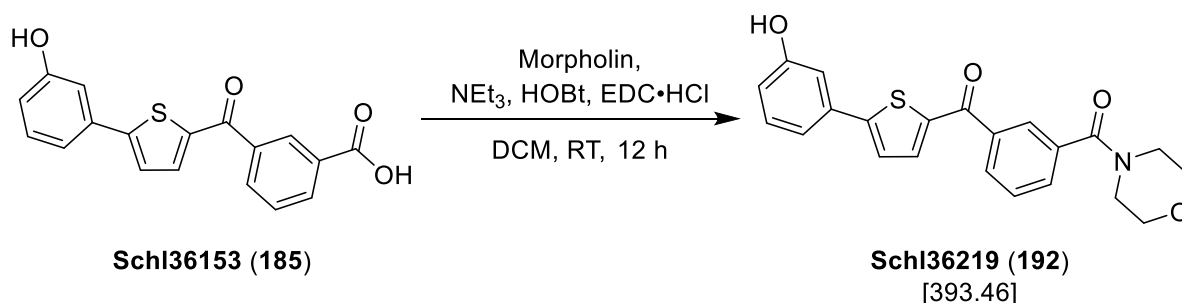
MS (ESI+): m/z (%) = 533 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₈H₂₅N₂O₅S₂):

ber.: 533.1199

gef.: 533.1191.

Darstellung von (5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)(3-(morpholino-4-carbonyl)-phenyl)methanon (Schl36219; 192)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36153** (150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.06 mL, 0.69 mmol, 1.5 eq.), NEt₃ (0.19 mL, 1.38 mmol, 3.0 eq.), EDC·HCl (132 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq.) und HOBt (93.0 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:2) an Kieselgel gereinigt und anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden 155 mg (0.39 mmol, 84 %) des gewünschten Produkts **Schl36219** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.32$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 200 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.74 (s, 1H, OH), 7.93 (dt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.82 (t, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.72-7.64 (m, 3H, 2x Phenyl-CH, Phenol-CH), 7.62 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.31-7.23 (m, 2H, Thiophen-CH, Phenol-CH), 7.16 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenol-CH), 6.85 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, Phenol-CH), 3.62-3.41 (m, 8H, Morpholin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 186.4 (1C, CO), 168.1 (1C, CON), 158.0 (1C, Phenyl-C), 152.7 (1C, Phenyl-C), 140.9 (1C, Thiophen-C), 137.5 (1C, Phenyl-C), 137.1 (1C, Thiophen-C), 136.0 (1C, Phenyl-C), 133.7 (1C, Phenyl-C), 130.9 (1C, Thiophen-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 129.9 (1C, Phenyl-C), 129.0 (1C, Phenyl-C), 127.2 (1C, Phenyl-C), 125.2 (1C, Thiophen-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 116.6 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C,

Phenyl-C), 66.0 (1C, Morpholin-C), 65.9 (1C, Morpholin-C), 47.8 (1C, Morpholin-C), 42.0 (1C, Morpholin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3266 (m), 2956 (w), 2858 (w), 1626 (s), 1591 (vs), 1574 (m), 1525 (w), 1507 (w), 1480 (m), 1456 (m), 1434 (vs), 1411 (m), 1374 (w), 1328 (m), 1280 (s), 1251 (s), 1219 (s), 1189 (m), 1175 (m), 1163 (m), 1129 (w), 1105 (s), 1090 (m), 1064 (m), 1024 (m), 1010 (m), 998 (m), 944 (w), 920 (w), 872 (m), 864 (m), 835 (m), 826 (m), 789 (w), 745 (m), 732 (s), 701 (m), 687 (s), 647 (m), 581 (s), 562 (w), 540 (w), 490 (w), 478 (w), 441 (m), 421 (m).

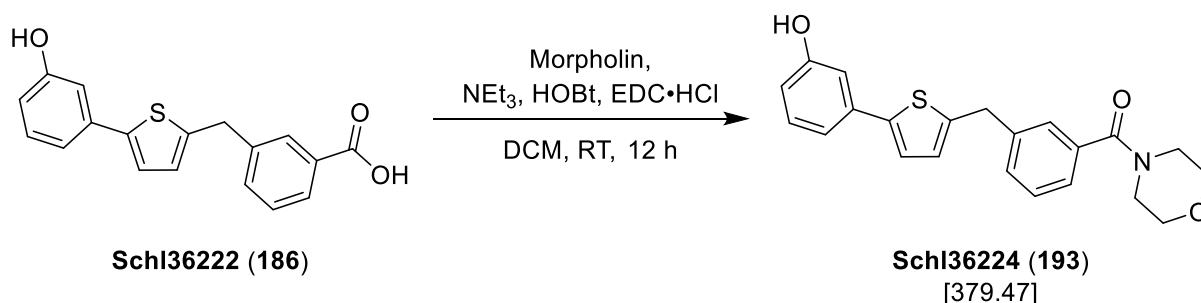
MS (ESI+): m/z (%) = 394 (100, [M+H]⁺), 416 (60, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₂H₁₉NO₄S):

ber.: 394.1108

gef.: 394.1111.

Darstellung von (3-((5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)methyl)phenyl)-(morpholino)methanon (Schl36224; 193)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36222** (100 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.04 mL, 0.48 mmol, 1.5 eq.), NEt₃ (0.13 mL, 0.96 mmol, 3.0 eq.), EDC·HCl (92.0 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) und HOBt (64.9 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) in DCM (20 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:2) an Kieselgel gereinigt und anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden 94.0 mg (0.25 mmol, 78 %) des gewünschten Produkts **Schl36224** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.50$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 130 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, OH), 7.41-7.39 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.32 (s, 1H, Phenyl-CH), 7.28-7.26 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.25 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.16 (t, ⁴J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.99 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.93 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.90 (d, ³J = 3.4 Hz, Thiophen-CH), 6.67 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, Phenyl-CH), 4.19 (s, 2H, CH₂), 3.58-3.35 (m, 8H, Morpholin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.0 (1C, CON), 157.8 (1C, Phenyl-C), 143.1 (1C, Thiophen-C), 142.1 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Phenyl-C), 135.8 (1C, Thiophen-C), 135.0 (1C, Phenyl-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 129.7 (1C, Phenyl-C), 128.7 (1C, Phenyl-C), 127.1 (1C, Phenyl-C), 126.8 (1C, Phenyl-C), 125.1 (1C, Phenyl-C), 123.2 (1C, Thiophen-C), 115.9 (1C, Phenyl-C), 114.5 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 66.1 (1C,

Morpholin-CH₂), 62.0 (1C, Morpholin-CH₂), 47.8 (1C, Morpholin-CH₂), 42.0 (1C, Morpholin-CH₂), 35.1 (1C, CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3174 (m), 2961 (w), 2915 (w), 2851 (w), 1613 (m), 1593 (m), 1574 (s), 1544 (w), 1490 (m), 1459 (m), 1443 (m), 1392 (w), 1359 (w), 1318 (m), 1305 (m), 1279 (s), 1262 (m), 1239 (w), 1217 (m), 1188 (m), 1163 (w), 1139 (w), 1118 (s), 1090 (w), 1066 (w), 1028 (m), 1014 (w), 997 (w), 951 (w), 882 (w), 860 (w), 844 (w), 833 (w), 821 (m), 810 (m), 775 (vs), 758 (w), 741 (m), 718 (m), 699 (m), 690 (m), 662 (w), 646 (w), 599 (m), 558 (w), 545 (m), 535 (m), 499 (w), 470 (w), 444 (w), 421 (m), 401 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 380 (95, [M+H]⁺), 402 (100, [M+H]⁺).

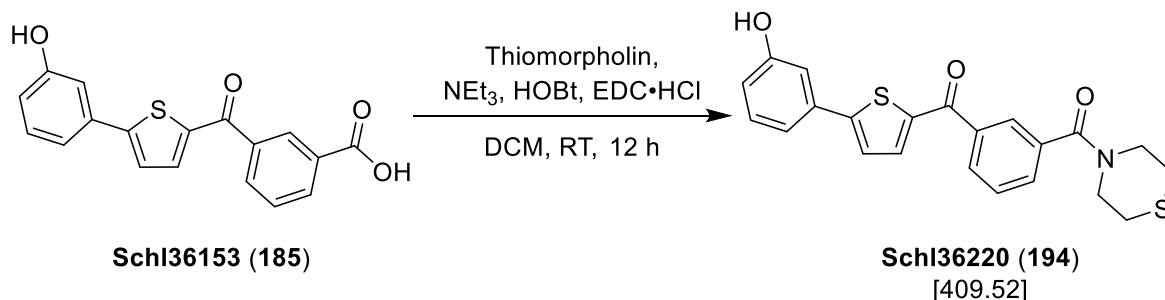
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₂H₂₂NO₃S):

ber.: 380.1315 gef.: 380.1312.

m/z für M+Na (C₂₂H₂₁NNaO₃S):

ber.: 402.1134 gef.: 402.1136.

Darstellung von (5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)(3-(thiomorpholino-4-carbonyl)phenyl)methanon (Schl36220; 194)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36153** (150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.07 mL, 0.69 mmol, 1.5 eq.), NEt₃ (0.19 mL, 1.38 mmol, 3.0 eq.), EDC·HCl (132 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq.) und HOBT (93.0 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:2) an Kieselgel gereinigt und anschließend aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 162 mg (0.40 mmol, 87 %) des gewünschten Produkts **Schl36220** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.56$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 190 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.74 (s, 1H, OH), 7.92 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.82 (brs, 1H, Phenyl-CH), 7.71-7.64 (m, 3H, 2x Phenyl-CH, Phenol-CH), 7.63 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.31-7.23 (m, 2H, Thiophen-CH, Phenol-CH), 7.16 (brs, 1H, Phenol-CH), 6.85 (d, $^3J = 7.0$ Hz, Phenol-CH), 3.88-3.61 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.67 (brs, 4H, Thiomorpholin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 186.4 (1C, CO), 168.4 (1C, CON), 158.0 (1C, Phenyl-C), 152.6 (1C, Phenyl-C), 140.8 (1C, Thiophen-C), 137.5 (1C, Phenyl-C), 137.0 (1C, Thiophen-C), 136.5 (1C, Phenyl-C), 133.6 (1C, Phenyl-C), 130.5 (1C, Thiophen-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 129.6 (1C, Phenyl-C), 129.0 (1C, Phenyl-C), 126.8 (1C, Phenyl-C), 125.1 (1C, Thiophen-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 116.6 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C). Die Thiomorpholin-C-Signale sind im Spektrum nicht klar erkennbar.

IR: ν [cm^{-1}] = 3267 (m), 1632 (s), 1607 (m), 1591 (vs), 1574 (m), 1525 (w), 1479 (m), 1456 (s), 1435 (vs), 1407 (m), 1370 (w), 1330 (m), 1304 (m), 1285 (m), 1256 (m), 1233 (m), 1219 (m), 1201 (m), 1189 (m), 1159 (w), 1091 (w), 1066 (m), 1025 (w), 1000 (w), 953 (m), 920 (w), 864 (m), 827 (m), 791 (w), 745 (m), 729 (s), 704 (m), 688 (vs), 647 (m), 629 (w), 610 (w), 553 (w), 441 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 410 (10, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 432 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

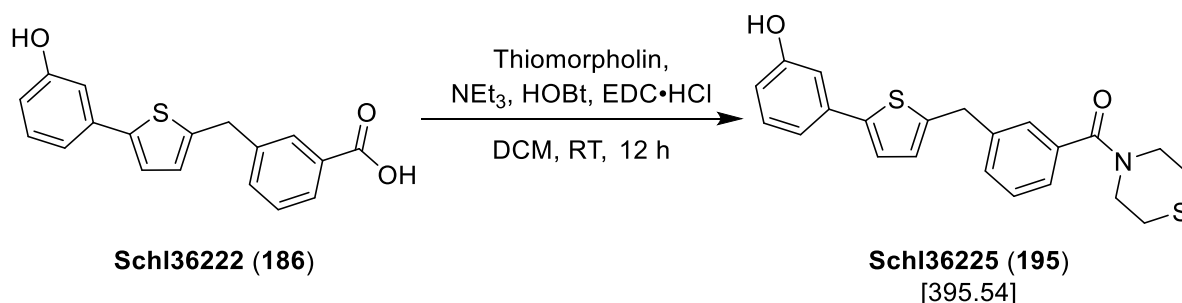
HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}_2$):

ber.: 410.0879 gef.: 410.0889.

m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{S}_2$):

ber.: 432.0699 gef.: 432.0705.

Darstellung von (3-((5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)methyl)phenyl)-(thiomorpholino)methanon (Schl36225; 195)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36222** (100 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.05 mL, 0.48 mmol, 1.5 eq.), NEt₃ (0.13 mL, 0.96 mmol, 3.0 eq.), EDC•HCl (92.0 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) und HOBt (64.9 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) in DCM (20 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 2:1) an Kieselgel gereinigt und anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden 56.0 mg (0.14 mmol, 44 %) des gewünschten Produkts **Schl36225** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (Cyclohexan:EtOAc 2:1).

Smp.: 130 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, OH), 7.42-7.37 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.31 (s, 1H, Phenyl-CH), 7.26-7.24 (m, 2H, Phenyl-CH, Thiophen-CH), 7.16 (t, $^4J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.99 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.93 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.90 (d, $^3J = 3.5$ Hz, Thiophen-CH), 6.67 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, Phenyl-CH), 4.19 (s, 2H, CH₂), 3.84-3.55 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.62 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.2 (1C, CON), 157.7 (1C, Phenyl-C), 143.1 (1C, Thiophen-C), 142.0 (1C, Thiophen-C), 140.8 (1C, Phenyl-C), 136.3 (1C, Phenyl-C), 135.0 (1C, Thiophen-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 129.5 (1C, Phenyl-C), 128.7 (1C, Phenyl-C), 126.6 (1C, Phenyl-C), 126.6 (1C, Phenyl-C), 124.7 (1C, Phenyl-C), 123.2 (1C, Thiophen-C), 115.8 (1C, Phenyl-C), 114.4 (1C, Phenyl-C), 111.7 (1C, Phenyl-C), 66.5 (1C,

Thiomorpholin-C), 62.0 (1C, Thiomorpholin-C), 35.1 (1C, CH₂), 26.7 (1C, Thiomorpholin-C), 20.8 (1C, Thiomorpholin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3146 (w), 2909 (w), 1598 (m), 1574 (s), 1499 (m), 1459 (m), 1444 (m), 1434 (m), 1420 (m), 1364 (m), 1310 (w), 1297 (m), 1281 (m), 1255 (m), 1230 (m), 1209 (m), 1189 (m), 1169 (m), 1133 (w), 1111 (w), 1086 (w), 1033 (w), 993 (m), 961 (m), 903 (w), 855 (w), 815 (m), 802 (m), 785 (vs), 759 (w), 740 (m), 715 (m), 703 (m), 692 (m), 665 (m), 644 (m), 637 (m), 573 (m), 559 (w), 534 (w), 523 (w), 451 (m), 404 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 396 (50, [M+H]⁺), 418 (90, [M+H]⁺).

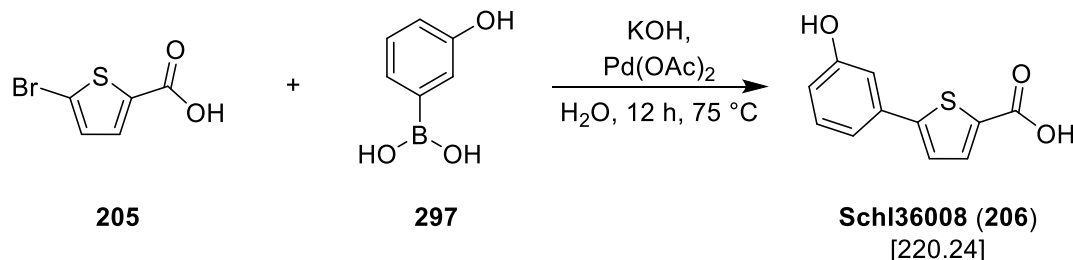
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₂H₂₂NO₂S₂):

ber.: 396.1086

gef.: 396.1090.

6.8. Darstellung der Derivate mit modifizierter Keto-Carbonylgruppe

Darstellung von 5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-carbonsäure (Schl36008; 206)



Nach **AAV1**, **Methode B** aus 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure (**205**, 1.60 g, 7.70 mmol, 1.0 eq.), 3-Hydroxyphenylboronsäure (**297**, 1.12 g, 8.10 mmol, 1.1 eq.), Pd(OAc)₂ (2.00 mg, 0.01 mmol, 1 mol%) und KOH (1.30 g, 23.1 mmol, 3.0 eq.) in H₂O (40 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:2 + 0.1 % Ameisensäure). Es wurden 1.57 g (7.13 mmol, 93 %) des gewünschten Produkts **Schl36008** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2 + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 235-237 °C (Zers.).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.69 (s, 1H, OH), 7.70 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.48 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.25 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.16-7.14 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.09 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.80 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 162.9 (1C, COOH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 150.0 (1C, Thiophen-C), 134.4 (1C, Thiophen-C), 134.0 (1C, Thiophen-C), 133.1 (1C, Thiophen-C), 130.5 (1C, Phenyl-CH), 124.5 (1C, Phenyl-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.1 (1C, Phenyl-CH), 112.5 (1C, Phenyl-CH).

IR: ν [cm⁻¹] = 3218 (m), 2981 (m), 2490 (w), 1665 (vs), 1593 (s), 1515 (w), 1458 (vs), 1387 (m), 1357 (w), 1215 (s), 1190 (s), 1111 (m), 1042 (w), 993 (m), 819 (s), 727 (s), 637 (m), 501 (m).

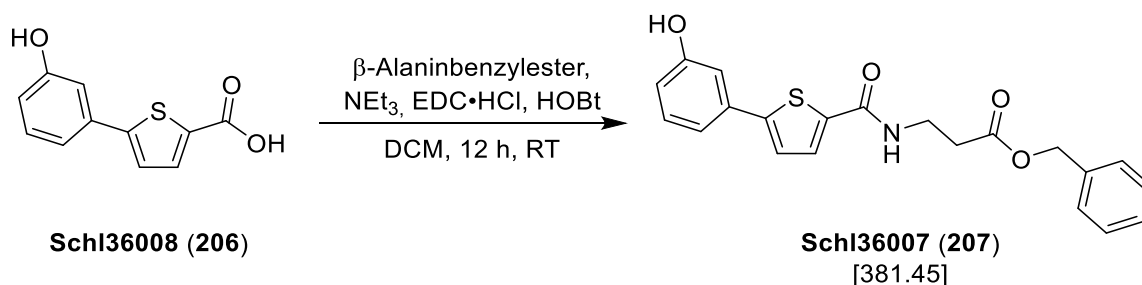
MS (ESI-): m/z (%) = 219 ($[M-H]^-$).

HRMS (ESI-): m/z für $M+Na$:

ber.: 219.0121

gef.: 219.0133.

Darstellung von Benzyl-3-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl-carbonylamino)propanoat (Schl36007; 207)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36008** (194 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), β -Alaninbenzylester (319 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), NEt_3 (0.4 mL, 3.19 mmol, 3.5 eq.), HOBt (185 mg, 1.37 mmol, 1.5 eq.) und $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (263 mg, 1.37 mmol, 1.5 eq.) in DCM (15 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 2:1 + 0.1 % Ameisensäure \rightarrow Cyclohexan:EtOAc 1:2 + 0.1 % Ameisensäure). Es wurden 252 mg (0.66 mmol, 73 %) des gewünschten Produkts **Schl36007** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.11$ (Cyclohexan:EtOAc 2:1 + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 154-155 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 9.68 (s, 1H, OH), 8.62 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 7.69 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.44 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.36-7.30 (m, 5H, Benzyl-CH), 7.26-7.21 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.14-7.12 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.77 (dd, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 5.11 (s, 2H, Benzyl- CH_2), 3.48-3.54 (m, 2H, CO-NH- CH_2), 2.66 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, CO-NH- CH_2 - CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 171.1 (1C, COOBz), 161.0 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 147.5 (1C, Thiophen-C), 138.4 (1C, Thiophen-CH), 136.1 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Benzyl-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 129.1 (1C, Phenyl-C), 128.3 (2C, Benzyl-C), 127.9 (1C, Benzyl-C), 127.8 (2C, Benzyl-C), 124.0 (1C, Thiophen-C), 116.5 (1C, Phenyl-C), 115.6 (1C, Phenyl-C),

112.3 (1C, Phenyl-C), 65.5 (1C, Bz-CH₂), 35.4 (1C, CO-NH-CH₂),
33.8 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3429 (w), 3154 (w), 2923 (w), 1727 (vs), 1604 (s), 1564 (s), 1450 (s), 1357 (m), 1308 (w), 1259 (m), 1229 (m), 1172 (vs), 993 (w), 904 (m), 863 (s), 739 (vs), 688 (s), 580 (s), 481 (w).

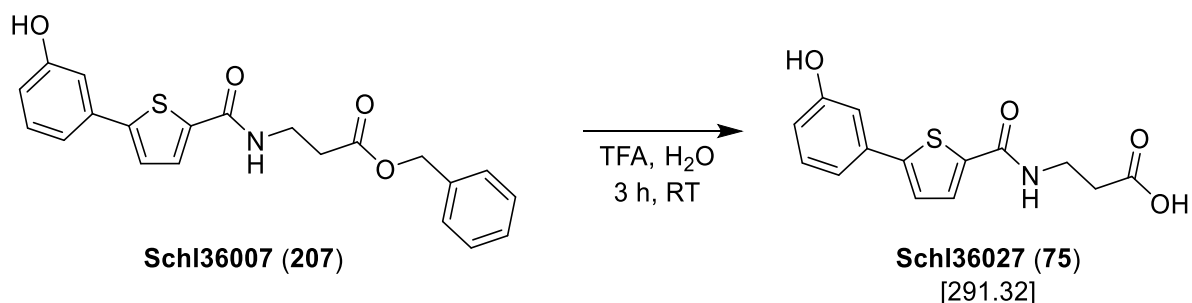
MS (ESI+): m/z (%) = 404 ([M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+Na:

ber.: 404.0927

gef.: 404.0931.

Darstellung von 3-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl-carbonylamino)-propansäure (Schl36027; 75)



Nach **AAV5** aus **Schl36007** (1.45 mg, 3.80 mmol, 1.0 eq.) in Pd/C (40 mg, 0.38 mmol, 0.1 eq.). Es wurden 859 mg (2.95 mmol, 78 %) des gewünschten Produkts **Schl36027** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 197-200 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.2 (1H, COOH), 9.60 (s, 1H, OH), 8.54-8.58 (m, 1H, NH), 7.69 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.39 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.19 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.09-7.07 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.02 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.73 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.41-3.47 (m, 2H, CO-NH-CH₂), 2.50-2.46 (m, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 172.8 (1C, COOH), 161.0 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 147.5 (1C, Thiophen-C), 138.5 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Thiophen-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 129.0 (1C, Thiophen-C), 124.0 (1C, Phenyl-C), 116.5 (1C, Phenyl-C), 115.6 (1C, Phenyl-C), 112.3 (1C, Phenyl-C), 35.5 (1C, CO-NH-CH₂), 33.8 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3456 (m), 3111 (m), 2618 (w), 1704 (vs), 1620 (vs), 1525 (s), 1456 (vs), 1399 (m), 1300 (m), 1229 (m), 1095 (m), 988 (w), 866 (m), 816 (s), 740 (vs), 682 (m), 560 (m), 498 (m), 452 (m).

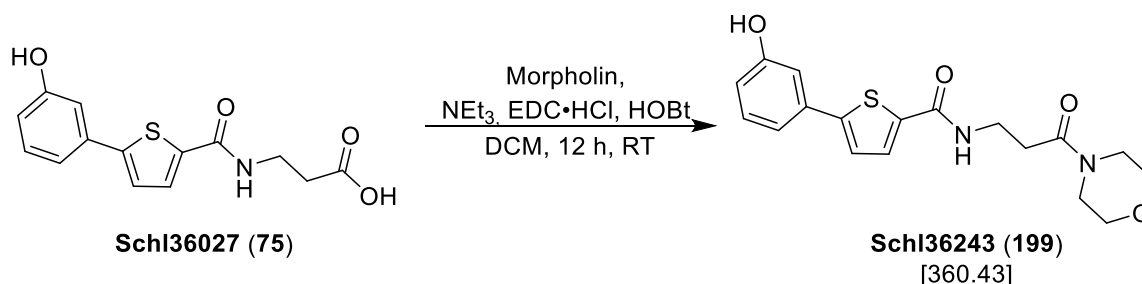
MS (ESI-): m/z (%) = 290 (5, [M-H]⁻).

HRMS (ESI-): m/z für M-H:

ber.: 290.0493

gef.: 290.0493

Darstellung von 5-(3-Hydroxyphenyl)-*N*-(3-morpholino-3-oxopropyl)thiophen-2-carbamid (Schl36243; 199)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36027** (150 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.07 mL, 0.77 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (147 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.), HOBT (104 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.21 mL, 1.53 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 40:1 → 20:1). Es wurden 155 mg (0.43 mmol, 84 %) des gewünschten Produkts **Schl36243** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 219 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.65 (s, 1H, OH), 8.55 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 7.69 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.43 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.23 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.12 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.05 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.77 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.57-3.53 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 3.48-3.43 (m, 6H, 2x Morpholin-CH₂, CO-NH-CH₂), 2.60 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.2 (1C, CO-N), 161.0 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 147.4 (1C, Thiophen-C), 138.6 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Phenyl-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 129.0 (1C, Thiophen-C), 124.1 (1C, Thiophen-C), 116.5 (1C, Phenyl-C), 115.6 (1C, Phenyl-C), 112.3 (1C, Phenyl-C), 66.1 (1C, Morpholin-C), 45.4 (1C, Morpholin-C), 42.9 (1C, Morpholin-C), 41.4 (1C, Morpholin-C), 35.8 (1C, CO-NH-CH₂), 32.3 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm^{-1}] = 3318 (w), 3090 (w), 3074 (w), 3006 (w), 2982 (w), 2869 (w), 2747 (w), 1617 (s), 1597 (s), 1558 (vs), 1530 (m), 1460 (vs), 1430 (s), 1389 (m), 1375 (m), 1351 (m), 1331 (s), 1317 (m), 1305 (s), 1291 (m), 1280 (m), 1264 (m), 1250 (m), 1234 (vs), 1190 (m), 1161 (m), 1123 (w), 1108 (s), 1091 (m), 1081 (m), 1069 (m), 1030 (m), 1008 (m), 994 (m), 981 (m), 965 (m), 914 (m), 875 (m), 861 (m), 849 (m), 840 (m), 813 (s), 776 (w), 751 (m), 704 (m), 684 (m), 658 (m), 642 (m), 631 (w), 593 (s), 557 (w), 514 (w), 492 (w), 471 (m), 446 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 361 (80, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 383 (90, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

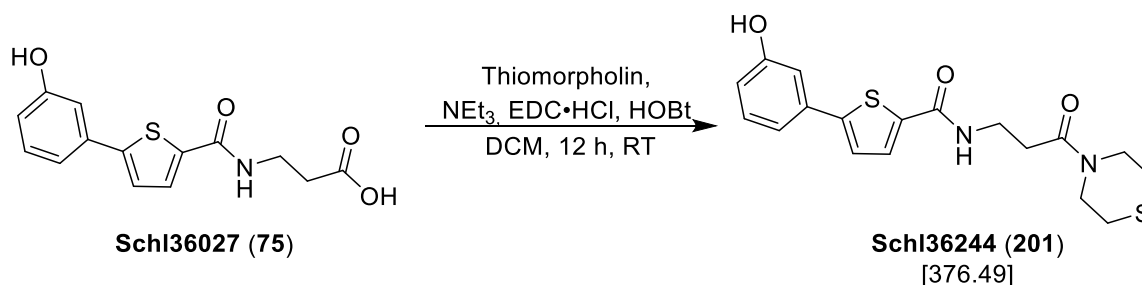
HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$):

ber.: 361.1217 gef.: 361.1209.

m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$):

ber.: 383.1036 gef.: 383.1042.

Darstellung von 5-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-oxo-3-thiomorpholinopropyl)-thiophen-2-carbamid (Schl36244; 201)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36027** (150 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.08 mL, 0.77 mmol, 1.5 eq.), EDC•HCl (147 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.), HOBT (104 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.21 mL, 1.53 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 20:1). Es wurden 162 mg (0.43 mmol, 84 %) des gewünschten Produkts **Schl36244** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 218 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.63 (s, 1H, OH), 8.53 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 7.69 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.43 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.23 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.12 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.05 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.77 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.74-3.69 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 3.47-3.42 (m, 2H, CO-NH-CH₂), 3.62-2.53 (m, 6H, Thiomorpholin-CH₂, CO-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.0 (1C, CO-N), 161.0 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 147.4 (1C, Thiophen-C), 138.6 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Thiophen-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 128.9 (1C, Phenyl-C), 124.0 (1C, Thiophen-C), 116.4 (1C, Phenyl-C), 115.6 (1C, Phenyl-C), 112.2 (1C, Phenyl-C), 47.7 (1C, Thiomorpholin-C), 43.5 (1C, Thiomorpholin-C), 35.9 (1C,

CO-NH-CH₂), 32.5 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂), 27.0 (1C, Thiomorpholin-C), 26.5 (1C, Thiomorpholin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3307 (w), 3074 (w), 3009 (w), 2953 (w), 2910 (w), 2814 (w), 2746 (w), 2688 (w), 2624 (w), 1623 (s), 1594 (s), 1553 (s), 1529 (m), 1459 (vs), 1438 (s), 1374 (m), 1362 (m), 1328 (m), 1288 (s), 1251 (m), 1230 (s), 1199 (m), 1185 (m), 1158 (m), 1076 (m), 1065 (m), 1034 (w), 1014 (w), 994 (w), 974 (w), 963 (m), 950 (w), 920 (w), 891 (m), 873 (m), 861 (w), 840 (w), 809 (m), 750 (m), 682 (m), 655 (m), 630 (w), 601 (w), 557 (w), 515 (w), 471 (w), 441 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 377 (50, [M+H]⁺), 399 (100, [M+Na]⁺).

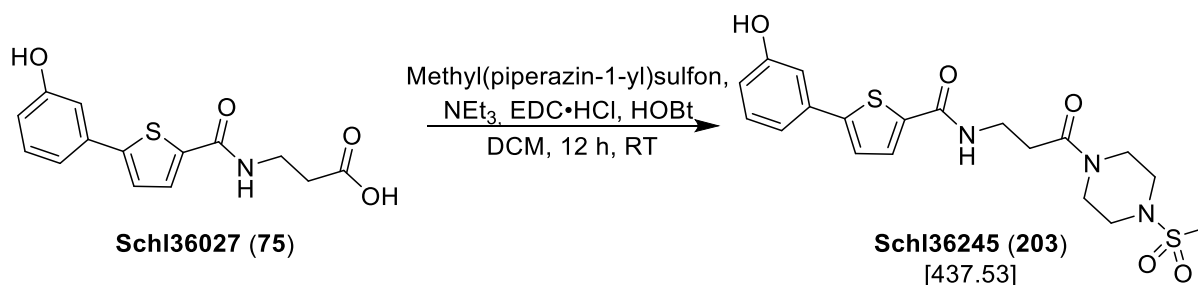
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₈H₂₁N₂O₃S₂):

ber.: 377.0988 gef.: 377.0977.

m/z für M+Na (C₁₈H₂₀N₂NaO₃S₂):

ber.: 399.0808 gef.: 399.0809.

Darstellung von 5-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)thiophen-2-carbamid (Schl36245; 203)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36027** (150 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.), Methyl(piperazin-1-yl)sulfon (84.0 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (147 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.), HOBT (104 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.21 mL, 1.53 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 40:1 → 20:1). Es wurden 113 mg (0.26 mmol, 51 %) des gewünschten Produkts **Schl36245** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (DCM:MeOH 40:1).

Smp.: 239 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.63 (s, 1H, OH), 8.55 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 7.70 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.43 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.23 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.12 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.05 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.77 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.57 (brs, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 3.48-3.44 (m, 2H, CO-NH-CH₂), 3.13-3.07 (m, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.86 (s, 3H, CH₃), 2.63 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 169.1 (1C, CO-N), 161.0 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 147.4 (1C, Thiophen-C), 138.5 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Thiophen-C), 130.2 (1C, Phenyl-C), 129.0 (1C, Phenyl-C), 124.0 (1C, Thiophen-C), 116.4 (1C, Phenyl-C), 115.6 (1C, Phenyl-C), 112.3 (1C, Phenyl-C), 45.5 (1C,

Piperazin-C), 45.1 (1C, Piperazin-CH), 44.4 (1C, Piperazin-CH), 40.4 (1C, Piperazin-CH), 35.7 (1C, CO-NH-CH₂), 34.1 (1C, CH₃), 32.4 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3300 (w), 3099 (w), 2859 (w), 1622 (m), 1597 (m), 1562 (s), 1532 (m), 1560 (s), 1440 (m), 1376 (w), 1363 (w), 1334 (vs), 1325 (s), 1285 (m), 1270 (m), 1250 (w), 1234 (m), 1192 (w), 1156 (vs), 1126 (m), 1087 (m), 1053 (w), 1029 (w), 1013 (w), 996 (w), 973 (m), 959 (m), 925 (w), 878 (m), 861 (m), 840 (w), 815 (m), 790 (m), 775 (s), 744 (m), 702 (m), 686 (m), 663 (m), 642 (w), 632 (m), 615 (m), 568 (m), 536 (w), 513 (m), 503 (s), 466 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 438 (50, [M+H]⁺), 460 (100, [M+Na]⁺).

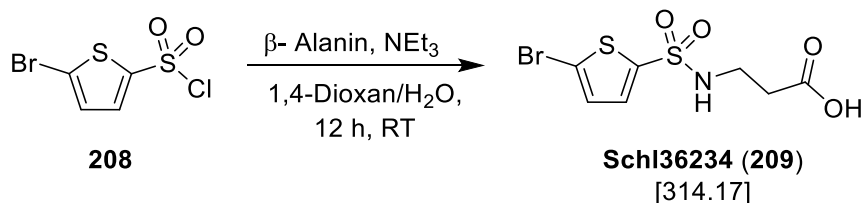
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₄N₃O₅S₂):

ber.: 438.1152 gef.: 438.1157.

m/z für M+Na (C₁₉H₂₃N₃NaO₅S₂):

ber.: 460.0971 gef.: 460.0982.

Darstellung von 3-((5-Bromthiophen-2-yl)sulfonylamino)propansäure (Schl36234; 209)



Nach einer Vorschrift von Nuti^[231] wurde in einem Einhalskolben wurde die β -Alanin (0.39 g, 4.43 mmol, 1.0 eq.) in 1,4-Dioxan (13 mL) und demin. H₂O (4.4 mL) gelöst bzw. suspendiert und NEt₃ (1.2 mL, 8.86 mmol, 2.0 eq.) hinzugegeben. Anschließend wurde das 5-Bromthiophen-2-sulfonylchlorid (**208**, 1.00 g, 4.43 mmol, 1.0 eq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit EtOAc aufgenommen und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 963 mg (3.07 mmol, 69 %) des gewünschten Produkts **Schl36234** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.39$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.29 (1H, COOH), 8.04-8.01 (m, 1H, NH), 7.45-7.43 (m, 1H, Thiophen-CH), 7.36-7.34 (m, 1H, Thiophen-CH), 3.08-3.02 (m, 2H, SO₂-NH-CH₂), 2.40 (td, ³J = 6.8 Hz, ³J = 3.4 Hz, 2H, SO₂-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 172.1 (1C, COO), 142.1 (1C, Thiophen-C), 132.2 (1C, Thiophen-C), 131.3 (1C, Thiophen-C), 118.1 (1C, Thiophen-C), 38.8 (1C, SO₂-NH-CH₂), 33.9 (1C, SO₂-NH-CH₂-CH₂).

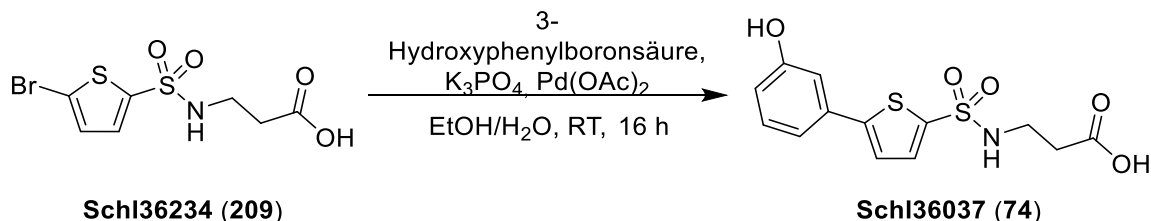
MS (ESI+): m/z (%) = 316 (40, [M+H]⁺), 337 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₇H₇BrNO₄S₂):

ber.: 311.9005

gef.: 311.9011.

Darstellung von 3-((5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-sulfonylamino)-propansäure (Schl36037; 74)



Nach **AAV1, Methode A** aus **Schl36234** (963 mg, 3.07 mmol, 1.0 eq.), Pd(OAc)₂ (13.0 mg, 0.06 mmol, 2 mol%), 3-Hydroxyphenylboronsäure (508 mg, 3.68 mmol, 1.2 eq.) und K₃PO₄ (1.30 g, 6.14 mmol, 2.0 eq.) in EtOH/H₂O (2:1, 15 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure). Es wurden 572 mg (1.75 mmol, 57 %) des Produkts **Schl36037** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.17$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 104-106 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.93 (s, 1H, NH), 7.56 (s, 1H, Thiophen-CH), 7.49 (s, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.14 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.09-3.07 (m, 2H, SO₂-NH-CH₂), 2.43-2.40 (m, 1H, SO₂-NH-CH₂-CHH), 1.90 (s, 1H, SO₂-NH-CH₂-CHH).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 172.3 (1C, COOH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 149.2 (1C, Thiophen-C), 139.2 (1C, Thiophen-C), 133.4 (1C, Phenyl-C), 132.7 (1C, Thiophen-CH), 130.5 (1C, Phenyl-CH), 123.9 (1C, Thiophen-CH), 116.8 (1C, Phenyl-CH), 116.3 (1C, Phenyl-C), 112.5 (1C, Phenyl-CH), 34.0 (2C, SO₂-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3292 (s), 2921 (m), 1707 (vs), 1650 (m), 1618 (m), 1582 (s), 1529 (m), 1417 (s), 1325 (s), 1242 (m), 1210 (m), 1148 (vs), 1095 (m), 1022 (m), 929 (m), 867 (m), 840 (m), 808 (s), 776 (s), 681 (m), 658 (m), 564 (s), 447 (w).

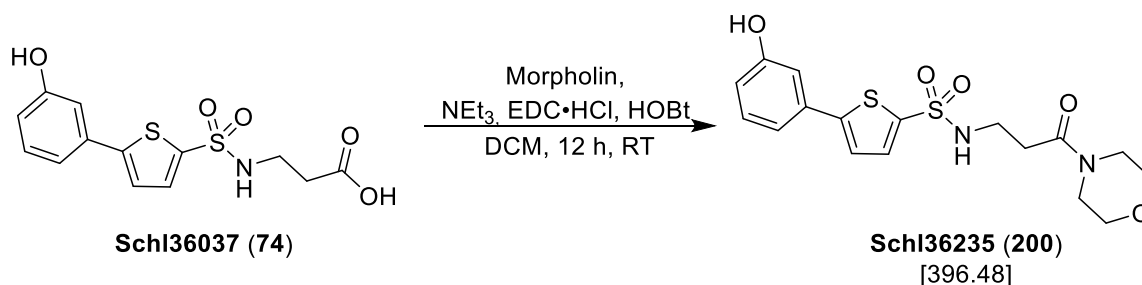
MS (ESI-): m/z (%) = 326 (100, $[M-H]^-$).

HRMS (ESI-): m/z für M-H:

ber.: 326.0151

gef.: 326.0162.

Darstellung von 5-(3-Hydroxyphenyl)-*N*-(3-morpholino-3-oxopropyl)thiophen-2-sulfonamid (Schl36235; 200)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36037** (150 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.06 mL, 0.72 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (138 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq.), HOBT (97.0 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.20 mL, 1.44 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 96 mg (0.24 mmol, 50 %) des gewünschten Produkts **Schl36235** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.32$ (EtOAc).

Smp.: 178 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.61 (s, 1H, OH), 7.84 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 7.56 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.49 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.14 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.55-3.50 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 3.40 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Morpholin-CH₂), 3.36 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2H, Morpholin-CH₂), 3.13-3.09 (m, 2H, SO₂-NH-CH₂), 2.53-2.51 (m, 2H, SO₂-NH-CH₂-CH₂). Trotz monatelangem Trocknen an der Hochvakuum-Ölpumpe sind noch ca. 4% EtOAc vorhanden.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 168.6 (1C, CO-N), 158.0 (1C, Phenyl-C), 149.1 (1C, Thiophen-C), 139.4 (1C, Thiophen-C), 133.3 (1C, Thiophen-C), 132.5 (1C, Phenyl-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 123.7 (1C, Thiophen-C), 116.7 (1C, Phenyl-C), 116.2

(1C, Phenyl-C), 112.4 (1C, Phenyl-C), 65.9 (2C, Morpholin-C), 45.2 (2C, Morpholin-C), 41.4 (1C, SO₂-NH-CH₂), 32.2 (1C, SO₂-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3257 (w), 3167 (w), 3090 (w), 2962 (w), 2854 (w), 1609 (s), 1579 (m), 1529 (w), 1477 (w), 1427 (m), 1356 (w), 1326 (s), 1272 (w), 1231 (w), 1215 (m), 1155 (vs), 1114 (m), 1084 (w), 1071 (m), 1027 (s), 994 (w), 970 (w), 917 (w), 904 (w), 865 (m), 846 (w), 803 (m), 776 (s), 747 (w), 708 (m), 685 (m), 658 (m), 639 (w), 591 (s), 579 (s), 554 (m), 537 (w), 527 (m), 499 (w), 473 (w), 444 (w), 425 (w), 406 (w).

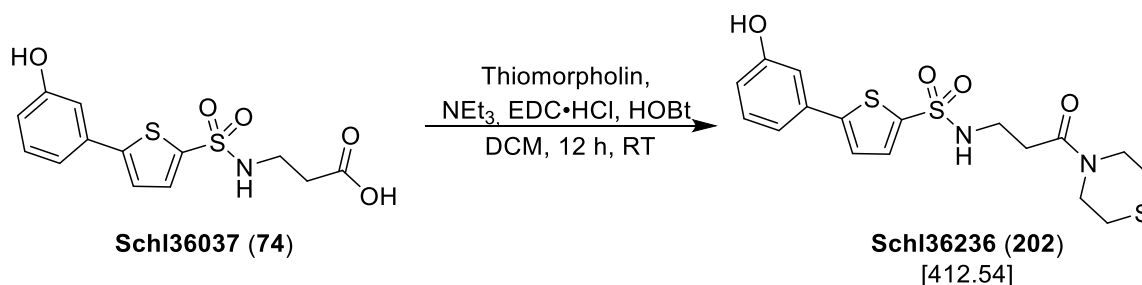
MS (ESI+): m/z (%) = 397 (33, [M+H]⁺), 419 (30, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₂₁N₂O₅S₂):

ber.: 397.0886

gef.: 397.0891.

Darstellung von 5-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-oxo-3-thiomorpholinopropyl)-thiophen-2-sulfonamid (Schl36236; 202)



Nach **AAV4, Methode A** aus **Schl36037** (105 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.05 mL, 0.50 mmol, 1.5 eq.), EDC•HCl (96.0 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq.), HOBT (68.0 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.14 mL, 0.99 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:5). Das Produkt wurde anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden 102 mg (0.25 mmol, 76 %) des gewünschten Produkts **Schl36236** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.55$ (Cyclohexan:EtOAc 1:5).

Smp.: 180 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.71 (s, 1H, OH), 7.83 (brs, 1H, NH), 7.57 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.49 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.14 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.69-3.60 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 3.10 (brs, 2H, SO₂-NH-CH₂), 2.57-2.50 (m, 6H, Thiomorpholin-CH₂, SO₂-NH-CH₂-CH₂) Teilweise unter dem DMSO Peak.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 168.4 (1C, CO-N), 158.0 (1C, Phenyl-C), 149.1 (1C, Thiophen-C), 139.3 (1C, Thiophen-C), 133.4 (1C, Thiophen-C), 132.7 (1C, Phenyl-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 123.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.2 (1C, Phenyl-C), 112.5 (1C, Phenyl-C), 47.6 (1C, Thiomorpholin-C), 43.7 (1C, Thiomorpholin-C), 42.9 (1C,

SO₂-NH-CH₂), 32.2 (1C, SO₂-NH-CH₂-CH₂), 26.9 (1C, Thiomorpholin-C), 26.5 (1C, Thiomorpholin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3256 (w), 3169 (w), 3088 (w), 1607 (w), 1580 (m), 1529 (w), 1476 (m), 1426 (m), 1361 (w), 1324 (s), 1290 (w), 1278 (w), 1249 (w), 1213 (m), 1198 (m), 1152 (vs), 1075 (m), 1025 (m), 994 (w), 959 (m), 930 (w), 897 (w), 866 (w), 846 (w), 803 (m), 777 (m), 746 (w), 700 (w), 687 (m), 656 (m), 622 (w), 597 (w), 579 (s), 558 (w), 539 (m), 489 (m), 471 (w), 443 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 413 (33, [M+H]⁺), 435 (50, [M+Na]⁺).

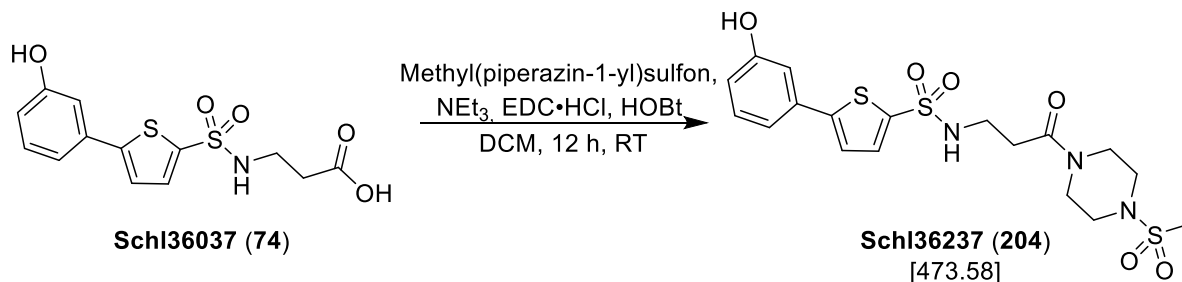
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₂₁N₂O₄S₃):

ber.: 413.0658 gef.: 413.0664.

m/z für M+Na (C₁₇H₂₀N₂NaO₄S₃):

ber.: 435.0477 gef.: 435.0487.

Darstellung von 5-(3-Hydroxyphenyl)-*N*-(3-oxo-3-((4-methylsulfonyl)piperazin-1-yl)propyl)thiophene-2-sulfonamid (Schl36237; 204)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl037** (123 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.), Methyl(piperazin-1-yl)sulfon (79.0 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (138 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq.), HOBT (97.0 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.20 mL, 1.44 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Das Produkt wurde anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden 132 mg (0.28 mmol, 72 %) des gewünschten Produkts **Schl36237** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.34$ (EtOAc).

Smp.: 182 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.71 (s, 1H, OH), 7.87 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, NH), 7.57 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.49 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.14 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.81 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.53-3.49 (m, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 3.12-3.06 (m, 6H, SO₂-NH-CH₂, CO-N-CH₂-CH₂), 2.86 (s, 3H, CH₃), 2.56 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, SO₂-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 168.6 (1C, CO-N), 158.0 (1C, Phenyl-C), 149.2 (1C, Thiophen-C), 139.3 (1C, Thiophen-C), 133.4 (1C, Thiophen-C), 132.7 (1C, Phenyl-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 123.8 (1C, Thiophen-C), 116.8 (1C, Phenyl-C), 116.2 (1C, Phenyl-C), 112.5 (1C, Phenyl-C), 45.5 (1C, Piperazin-C), 45.1 (1C, Piperazin-C), 44.4 (1C, Piperazin-C), 42.9 (1C,

Piperazin-C), 40.5 (1C, CH₃), 34.1 (1C, SO₂-NH-CH₂), 32.5 (1C, SO₂-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3365 (w), 3250 (w), 1604 (m), 1581 (m), 1528 (w), 1480 (w), 1445 (w), 1432 (w), 1325 (s), 1274 (w), 1236 (w), 1218 (w), 1184 (w), 1166 (m), 1150 (vs), 1095 (w), 1074 (m), 1027 (m), 997 (m), 968 (m), 941 (w), 923 (w), 871 (w), 843 (w), 812 (w), 778 (m), 769 (m), 685 (w), 660 (m), 631 (w), 598 (m), 577 (m), 517 (s), 499 (m), 482 (w), 463 (w), 446 (w), 418 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 474 (33, [M+H]⁺), 496 (40, [M+Na]⁺).

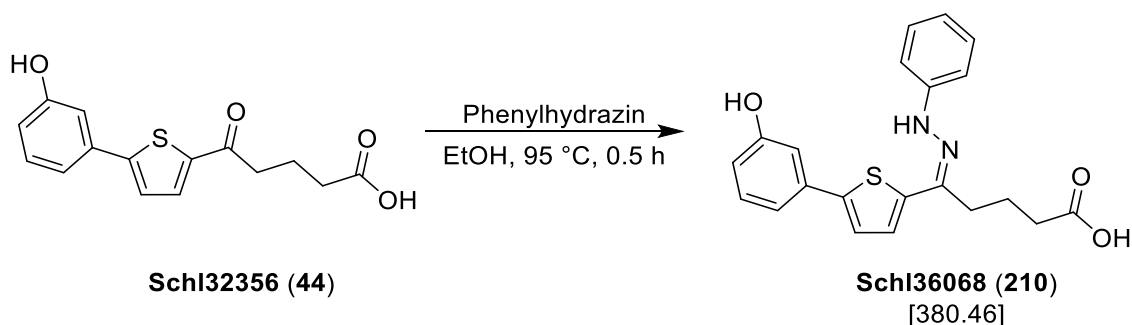
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₈H₂₄N₃O₆S₃):

ber.: 474.0822 gef.: 474.0813.

m/z für M+Na (C₁₈H₂₃N₃NaO₆S₃):

ber.: 496.0641 gef.: 496.0646.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-(2-phenylhydrazinylden)pentansäure (Schl36068; 210)



Nach **AAV12**, **Methode A** aus **Schl32356** (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.) und Phenylhydrazin (0.03 mL, 0.34 mmol, 1.0 eq.) in Ethanol (2.0 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 5:1 + 0.1 % Ameisensäure). Es wurden 26 mg (0.07 mmol, 21 %) des gewünschten Produkts **Schl36068** als orangener Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.04$ (Cyclohexan:EtOAc 5:1 + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 178 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.50 (s, 2H, OH, COOH), 7.35 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26-7.18 (m, 7H, 1x Thiophen-CH, 5x Phenyl-CH, 1x NH), 7.12 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.78 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.71 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 2.76 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂-COOH), 2.40 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-COOH), 1.76 (quin., $^3J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-COOH).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 174.8 (1C, COOH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 147.3 (1C, Phenyl-C), 145.4 (1C, Thiophen-C), 143.9 (1C, Thiophen-C), 142.8 (1C, Phenyl-C), 140.4 (1C, C=N), 135.0 (1C, Phenyl-C), 130.2 (1C, Thiophen-C), 129.1 (1C, Phenyl-C), 125.1 (1C, Thiophen-C), 123.8 (1C, Phenyl-C), 119.2 (1C, Phenyl-C), 116.1 (1C, Phenyl-C), 115.4 (1C, Phenyl-C), 114.8 (1C, Phenyl-C), 112.6 (1C, Phenyl-C), 111.9 (1C, Phenyl-C), 33.1

(1C, CH₂-CH₂-CH₂-COOH), 31.5 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-COOH), 21.0 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-COOH).

IR: ν [cm⁻¹] = 3490 (w), 3331 (w), 3018 (m), 2921 (m), 2851 (m), 2658 (w), 2566 (w), 1686 (s), 1600 (s), 1569 (m), 1542 (m), 1516 (w), 1494 (m), 1461 (m), 1444 (m), 1435 (m), 1407 (m), 1358 (w), 1337 (m), 1303 (w), 1246 (vs), 1222 (m), 1185 (m), 1161 (s), 1135 (m), 1077 (m), 1060 (m), 1043 (m), 995 (w), 905 (w), 877 (m), 850 (m), 837 (m), 807 (m), 798 (m), 777 (s), 745 (vs), 727 (w), 687 (m), 665 (w), 631 (w), 624 (w), 505 (m), 450 (m), 425 (m), 414 (m).

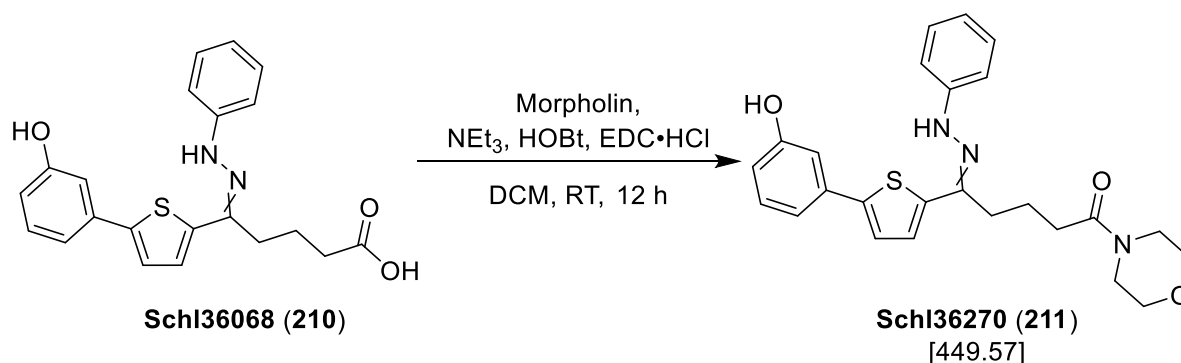
MS (ESI+): m/z (%) = 381 (33, [M+H]⁺), 403 (20, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₁N₂O₃S):

ber.: 381.1267

gef.: 381.1274.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-morpholin-5-(2-phenylhydrazinylden)pentan-1-on (Schl36270; 211)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36068** (150 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.05 mL, 0.59 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (113 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq.), HOBt (79.0 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.16 mL, 1.18 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 86 mg (0.16 mmol, 41 %) des gewünschten Produkts **Schl36270** als gelber-oranger Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.56$ (EtOAc).

Smp.: 212-219 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.92 (s, 1H, NH), 9.53 (s, 1H, OH), 7.35 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.27-7.19 (m, 6H, 1x Thiophen-CH, 5x Phenyl-CH), 7.12 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.77 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.71 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.58-3.45 (m, 8H, Morpholin-CH), 2.71 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂-CON), 2.50-2.48 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 1.81-1.73 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 171.2 (1C, CON), 157.9 (1C, Phenyl-C), 145.3 (1C, Thiophen-C), 143.8 (1C, Phenyl-C), 143.7 (1C, Thiophen-C), 142.8 (1C, Phenyl-C), 140.6 (1C, C=N), 135.0 (1C, Phenyl-C), 130.2 (1C, Thiophen-C), 129.1 (1C, Phenyl-C), 125.1 (1C, Thiophen-C), 123.7 (1C, Phenyl-C), 119.0 (1C, Phenyl-C), 116.1 (1C, Phenyl-C), 114.7 (1C, Phenyl-C), 114.5

(1C, Phenyl-C), 112.5 (1C, Phenyl-C), 111.9 (1C, Phenyl-C), 66.1 (1C, Morpholin-CH₂), 66.0 (1C, Morpholin-CH₂), 45.2 (1C, Morpholin-CH₂), 41.6 (1C, Morpholin-CH₂), 31.0 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 25.8 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 20.6 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON).

IR: ν [cm⁻¹] = 3245 (w), 2970 (w), 2864 (w), 1619 (s), 1600 (s), 1581 (m), 1567 (m), 1494 (s), 1461 (m), 1437 (m), 1341 (m), 1320 (m), 1306 (m), 1267 (s), 1259 (s), 1235 (s), 1216 (m), 1181 (m), 1162 (m), 1134 (m), 1104 (s), 1064 (m), 1027 (m), 994 (w), 962 (m), 941 (w), 911 (w), 887 (w), 857 (w), 838 (m), 799 (m), 780 (m), 770 (m), 752 (s), 696 (m), 685 (m), 660 (m), 630 (m), 573 (m), 538 (m), 525 (m), 506 (m), 466 (m), 446 (m), 431 (w), 423 (w), 416 (w), 408 (w).

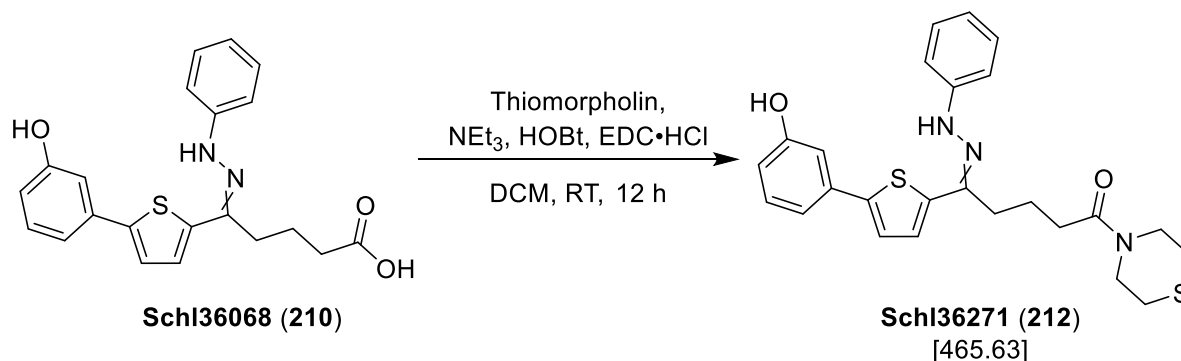
MS (ESI+): m/z (%) = 450 (95, [M+H]⁺), 472 (50, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₈N₃O₃S):

ber.: 450.1846

gef.: 450.1842.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-(2-phenylhydrazinyliden)-1-thiomorpholinopentan-1-on (Schl36271; 212)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36068** (150 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.06 mL, 0.59 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (113 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq.), HOBT (79.0 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.16 mL, 1.18 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 97.0 mg (0.21 mmol, 53 %) des gewünschten Produkts **Schl36271** als orangener Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 202 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.88 (s, 1H, NH), 9.53 (s, 1H, OH), 7.35 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.27-7.19 (m, 6H, 1x Thiophen-CH, 5x Phenyl-CH), 7.12 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.77 (tt, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.71 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.83-3.70 (m, 4H, Thiomorpholin-CH), 2.71 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, CH₂-CON), 2.62-2.58 (m, 4H, Thiomorpholin-CH), 2.48* (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 1.80-1.74 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON).
*Signal ragt in das DMSO Signal hinein. Doppelter Signalsatz aufgrund der E/Z-Isomerie des Hydrazons zu erkennen.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.9/170.2 (1C, CON), 158.0/157.8 (1C, Phenyl-C), 145.3 (1C, Thiophen-C), 143.7 (1C, Thiophen-C), 142.7 (1C, Phenyl-C), 140.5 (1C, C=N), 134.9 (1C,

Phenyl-C), 130.4/130.1 (1C, Thiophen-C), 129.0 (2C, Phenyl-C), 125.0/124.8 (1C, Phenyl-C), 123.6 (1C, Thiophen-C), 119.4/119.0 (1C, Phenyl-C), 116.8/116.0 (1C, Phenyl-C), 116.3/114.7 (1C, Phenyl-C), 112.6/112.5 (2C, Phenyl-C), 111.8 (1C, Phenyl-C), 47.5 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 43.8 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 31.2 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 26.9 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 26.6 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 25.8 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 20.6 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON).

IR: ν [cm⁻¹] = 3279 (m), 3232 (w), 3017 (w), 2910 (w), 1733 (w), 1598 (m), 1582 (vs), 1494 (m), 1476 (m), 1464 (m), 1448 (s), 1410 (m), 1363 (w), 1336 (w), 1304 (w), 1287 (w), 1264 (m), 1252 (m), 1222 (s), 1202 (m), 1160 (m), 1152 (m), 1133 (m), 1066 (m), 1038 (m), 995 (m), 957 (m), 881 (m), 860 (m), 843 (m), 806 (m), 780 (m), 747 (s), 726 (m), 683 (w), 664 (s), 633 (w), 604 (w), 588 (w), 566 (w), 526 (m), 509 (m), 475 (m), 451 (m), 419 (m).

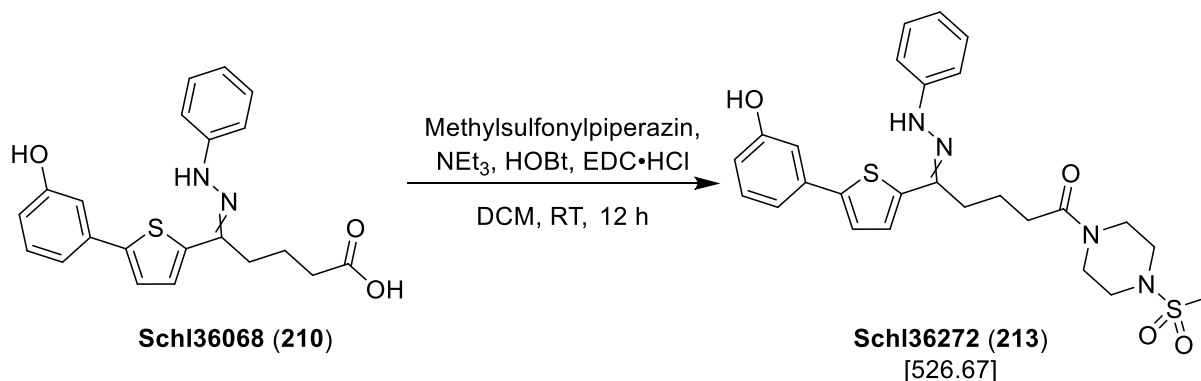
MS (ESI+): m/z (%) = 466 (48, [M+H]⁺), 472 (50, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₈N₃O₂S₂):

ber.: 466.1617

gef.: 466.1623.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-5-(2-phenylhydrazinyl)pentan-1-on (Schl36272; 213)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36068** (150 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.), Methylsulfonylpiperazin (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (113 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq.), HOBT (79.0 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.16 mL, 1.18 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 44.0 mg (0.08 mmol, 21 %) des gewünschten Produkts **Schl36272** als orangener Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.54$ (EtOAc).

Smp.: 245-253 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.86 (s, 1H, NH), 9.53 (s, 1H, OH), 7.36 (brs, 1H, Thiophen-CH), 7.25-7.19 (m, 6H, 1x Thiophen-CH, 5x Phenyl-CH), 7.12 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.05 (s, 1H, Phenyl-CH), 6.78 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.71 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.66-3.57 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.13 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 2.88 (s, 3H, CH₃), 2.72 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂-CON), 2.53* (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 1.78 (brs, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON). *Signal ragt in das DMSO-Signal hinein.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 171.2 (1C, CON), 157.9 (1C, Phenyl-C), 145.3 (1C, Thiophen-C), 143.7 (1C, Thiophen-C), 142.9 (1C, Phenyl-C), 142.8 (1C, Phenyl-C), 140.5 (1C, C=N), 135.0 (1C, Phenyl-C), 130.2 (1C, Thiophen-C), 129.1 (1C,

Phenyl-C), 125.1 (1C, Thiophen-C), 123.7 (1C, Phenyl-C), 119.1 (1C, Phenyl-C), 116.1 (1C, Phenyl-C), 114.8 (1C, Phenyl-C), 112.9 (1C, Phenyl-C), 112.5 (1C, Phenyl-C), 111.9 (1C, Phenyl-C), 45.5 (1C, Piperazin-CH₂), 45.2 (1C, Piperazin-CH₂), 44.3 (1C, Piperazin-CH₂), 40.7 (1C, Piperazin-CH₂), 34.1 (1C, CH₃), 31.2 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 25.8 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 20.6 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON).

IR: ν [cm⁻¹] = 3437 (w), 3236 (w), 3026 (w), 2931 (w), 1629 (m), 1598 (s), 1566 (m), 1497 (m), 1469 (m), 1439 (m), 1418 (m), 1334 (m), 1318 (s), 1293 (m), 1380 (m), 1256 (m), 1241 (s), 1217 (m), 1147 (vs), 1116 (m), 1082 (w), 1063(m), 1032 (m), 999 (w), 967 (m), 943 (m), 905 (w), 879 (m), 855 (m), 786 (s), 745 (m), 695 (s), 957 (w), 624 (m), 607 (m), 581 (m), 552 (m), 513(m), 473 (m), 462 (m), 422 (w).

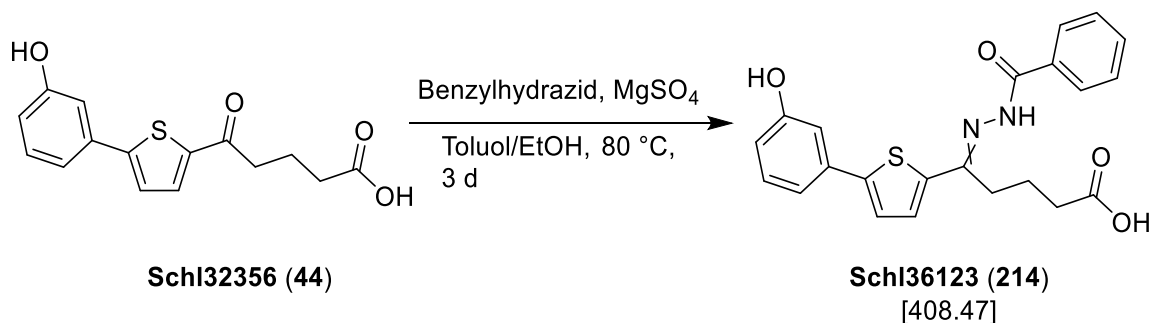
MS (ESI+): m/z (%) = 527 (59, [M+H]⁺), 549 (50, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₆H₃₁N₄O₄S₂):

ber.: 527.1781

gef.: 527.1784.

Darstellung von 5-(2-Benzoylhydrazinyliden)-5-(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)pentansäure (Schl36123; 214)



Nach **AAV12**, **Methode B** aus **Schl32356** (1.00 g, 3.45 mmol, 1.0 eq.) und Benzhydrazid (643 mg, 4.72 mmol, 1.3 eq.) in Ethanol (20 mL) und Toluol (20 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM:MeOH 40:1 + 0.1 % Ameisensäure) und anschließend aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 728 mg (1.78 mmol, 52 %) des gewünschten Produkts **Schl36123** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.18$ (DCM:MeOH 40:1 + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 222-233 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 12.22 (s, 1H, COOH), 10.78 (s, 1H, NH), 9.61 (s, 1H, OH), 7.86-7.85 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.59 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.53-7.50 (m, 3H, 2x Thiophen-CH, 1x Phenyl-CH), 7.42 (brs, 1H, Phenyl-CH), 7.23 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.14-7.07 (m, 2H, Phenyl-CH), 6.75 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 2.90 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$), 2.39 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$), 1.82-1.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 125 MHz), δ [ppm] = 174.4 (1C, C=O), 163.9 (1C, C=O), 157.8 (1C, Phenyl- C), 148.9 (1C, Phenyl- C), 145.6 (1C, Thiophen- C), 141.6 (1C, C=N), 134.6 (1C, Thiophen- C), 134.0 (1C, Phenyl- C), 131.4 (1C, Phenyl- C), 130.2 (2C, Phenyl- C), 129.1 (1C, Thiophen- C), 128.3 (1C, Thiophen- C), 127.9 (1C, Phenyl- C), 123.8 (1C, Phenyl- C), 116.3 (1C, Phenyl- C), 115.3

(1C, Phenyl-C), 112.2 (2C, Phenyl-C), 32.8 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-COOH), 26.2 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-COOH), 21.7 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-COOH).

IR: ν [cm⁻¹] = 3201 (w), 3067 (w), 2935 (w), 1700 (m), 1653 (s), 1610 (m), 1576 (m), 1540 (m), 1519 (m), 1487 (m), 1467(m), 1448 (m), 1407 (m), 1351 (m), 1335 (w), 1315 (m), 1293 (s), 1268 (m), 1251 (m), 1217 (m), 1184(m), 1161 (m), 1130 (m), 1091 (m), 1057 (m), 1029(w), 999 (m), 966 (w), 909 (m), 864 (m), 779 (vs), 706 (m), 697 (s), 686 (m), 652 (m), 625 (w), 573 (w), 533(m), 489 (w), 456 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 409 (100, [M+H]⁺), 431 (95, [M+Na]⁺).

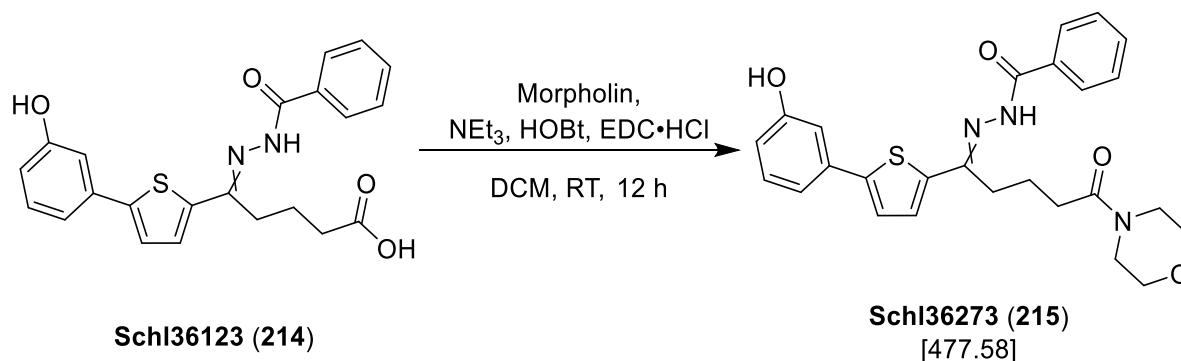
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₂H₂₁N₂O₄S):

ber.: 409.1217 gef.: 409.1219.

m/z für M+Na (C₂₂H₂₀N₂NaO₄S):

ber.: 431.1036 gef.: 431.1035.

Darstellung von *N'*-(1-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-morpholino-5-oxopentyliden)benzhydrazid (Schl36273; 215)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36123** (150 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.03 mL, 0.55 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (105 mg, 0.55 mmol, 1.5 eq.), HOBt (74.0 mg, 0.55 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.10 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 80:1 → 40:1). Es wurden 30.0 mg (0.06 mmol, 17 %) des gewünschten Produkts **Schl36273** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (DCM:MeOH 80:1).

Smp.: 280-283 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 11.09 (s, 1H, NH), 9.61 (s, 1H, OH), 7.94 (brs, 2H, Phenyl-CH), 7.58 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.54-7.49 (m, 3H, 2x Thiophen-CH, 1x Phenyl-CH), 7.43 (brs, 1H, Phenyl-CH), 7.23 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.15-7.07 (m, 2H, Phenyl-CH), 6.75 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.57-3.43 (m, 8H, Morpholin-CH₂), 2.86 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, CH₂-CON), 2.47 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 1.81-1.76 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.9 (1C, CON-N), 157.8 (1C, Phenyl-C), 152.8 (1C, CON), 141.6 (1C, Thiophen-C), 141.5 (1C, C=N), 137.0 (1C, Phenyl-C), 134.6 (1C, Thiophen-C), 133.7 (1C, Phenyl-C), 131.6 (1C, Phenyl-C), 130.2 (1C, Phenyl-C), 129.0 (1C, Thiophen-C), 128.1 (1C, Thiophen-C), 124.3 (1C, Phenyl-C), 123.8 (2C, Phenyl-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 115.3 (1C,

Phenyl-C), 112.1 (2C, Phenyl-C), 65.9 (1C, Morpholin-CH₂), 45.1 (1C, Morpholin-CH₂), 41.5 (1C, Morpholin-CH₂), 30.6 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 26.5 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-COOH), 21.5 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-COOH). Das fehlende Morpholin-C-Signal ist im NMR Spektrum nicht klar erkennbar.

IR: ν [cm⁻¹] = 3169 (m), 2954 (m), 2908 (m), 2854 (m), 1642 (m), 1615 (vs), 1580 (s), 1546 (s), 1503 (s), 1491 (m), 1723 (m), 1450 (m), 1441 (s), 1414 (s), 1364 (m), 1338 (m), 1289 (s), 1237 (s), 1217 (s), 1185 (m), 1160 (m), 1139 (m), 1112 (s), 1091 (m), 1060 (s), 1037 (m), 1029 (m), 995 (m), 967 (m), 949 (w), 860 (m), 844 (m), 813 (m), 801 (m), 783 (s), 688 (s), 647 (m), 635 (m), 623 (m), 586 (m), 564 (m), 424 (m).

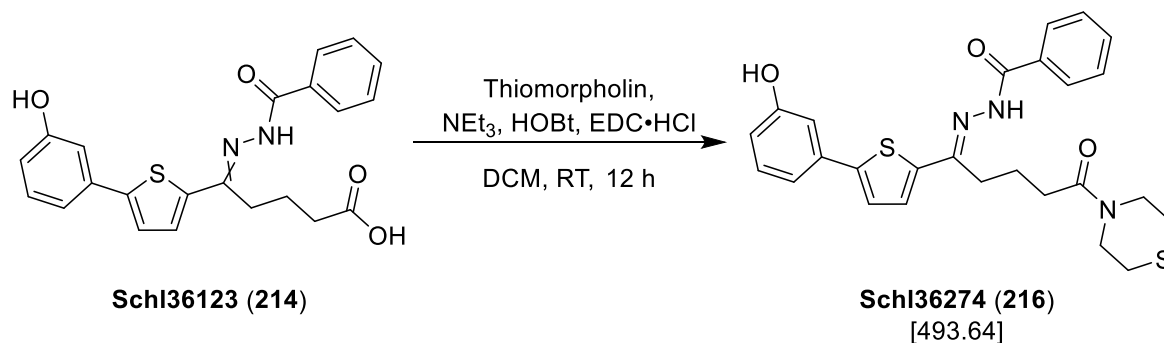
MS (ESI+): m/z (%) = 478 (60, [M+H]⁺), 500 (90, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+Na (C₂₆H₂₇N₃NaO₄S):

ber.: 500.1614

gef.: 500.1616.

Darstellung von *N'*-(1-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-oxo-5-thiomorpholinopentyliden)benzhydrazid (Schl36274; 216)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36123** (150 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.06 mL, 0.55 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (105 mg, 0.55 mmol, 1.5 eq.), HOBT (74.0 mg, 0.55 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.15 mL, 1.10 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 40:1). Es wurden 42.0 mg (0.09 mmol, 23 %) des gewünschten Produkts **Schl36274** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.12$ (DCM:MeOH 80:1).

Smp.: 274-280 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 11.09 (s, 1H, NH), 9.61 (s, 1H, OH), 7.93 (brs, 2H, Benzoyl-CH), 7.59-7.56 (m, 1H, Benzoyl-CH), 7.53-7.47 (m, 3H, Thiophen-CH, 2x Benzoyl-CH), 7.42 (brs, 1H, Thiophen-CH), 7.22 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.16 (brs, 1H, Phenyl-CH), 7.07 (brs, 1H, Phenyl-CH), 6.75 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.71+3.67 (2x brs, 4H, N-CH₂), 2.84 (pst, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, C(=N)-CH₂), 2.59-2.54 (m, 4H, S-CH₂), 2.47-2.46 (m, 2H, CH₂-CON), 1.79-1.76 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CON-N), 157.8 (1C, Phenyl-C), 152.8 (1C, CON), 145.6 (1C, Benzoyl-C), 141.7 (1C, Thiophen-C), 141.6 (1C, C=N), 134.5 (1C, Phenyl-C), 133.7 (1C, Thiophen-C), 131.5 (1C, Benzoyl-C), 130.2 (2C, Phenyl-C), 129.0 (1C, Thiophen-C), 128.0 (4C, Benzoyl-C), 123.8 (1C, Thiophen-C), 116.3 (1C, Phenyl-C), 115.3 (1C, Phenyl-C), 112.1

(1C, Phenyl-C), 47.4 (1C, CO-N-CH₂), 43.8 (1C, CO-N-CH₂), 30.8 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 26.8 (1C, S-CH₂), 26.6 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 26.4 (1C, S-CH₂), 21.6 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CON).

IR: ν [cm⁻¹] = 3160 (m), 3052 (w), 2956 (m), 2921 (m), 2851 (m), 1642 (m), 1616 (s), 1579 (s), 1544 (s), 1502 (m), 1481 (m), 1451 (s), 1412 (m), 1366 (m), 1337 (m), 1258 (s), 1217 (s), 1193 (s), 1156 (m), 1135 (m), 1090 (m), 1059 (s), 1037 (m), 995 (m), 957 (m), 929 (m), 911 (m), 880 (w), 860 (m), 844 (m), 812 (m), 798 (m), 783 (s), 687 (s), 647 (m), 623 (m), 579 (m), 530 (m), 449 (w), 424 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 494 (37, [M+H]⁺), 516 (20, [M+Na]⁺).

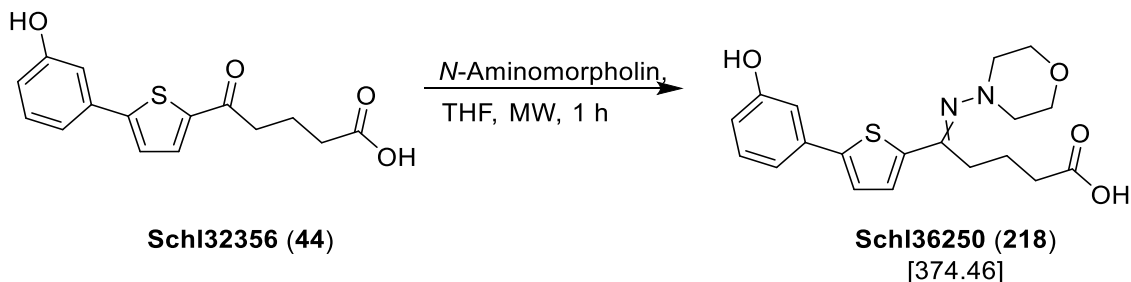
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₆H₂₈N₃O₃S₂):

ber.: 494.1567 gef.: 494.1562.

m/z für M+Na (C₂₆H₂₇N₃NaO₃S₂):

ber.: 516.1386 gef.: 516.1385.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-(morpholinoimino)-pentansäure (Schl36250; 218)



Nach **AAV12**, **Methode C** aus **Schl32356** (1.00 g, 3.45 mmol, 1.0 eq.) und *N*-Aminomorpholin (1.0 mL, 10.3 mmol, 3.0 eq.) in THF (1.0 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc + 0.1 % Ameisensäure). Es wurden 639 mg (1.44 mmol, 42 %) des gewünschten Produkts **Schl36250** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (EtOAc + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 180 °C.

¹H-NMR: (DMSO-*D*₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.06 (s, 1H, COOH), 9.60 (s, 1H, OH), 7.65/7.50 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.40/7.39 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.26-7.05 (m, 3H, Phenyl-CH), 6.77-6.73 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.84-3.73 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.86-2.66 (m, 6H, 2xMorpholin-CH₂, CH₂-COOH), 2.33 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-COOH), 1.88-1.75 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-COOH). Doppelter Signalsatz aufgrund E/Z-Isomerie des Hydrazons.

¹³C-NMR: (DMSO-*D*₆, 125 MHz), δ [ppm] = 174.2/174.0 (1C, COOH), 163.1/160.7 (1C, Phenyl-C), 157.8 (1C, Thiophen-C), 148.3/145.4 (1C, C=N), 141.1 (1C, Phenyl-C), 134.7/134.5 (1C, Thiophen-C), 132.6/129.3 (1C, Phenyl-C), 130.4/130.2 (1C, Thiophen-C), 123.6/122.0 (1C, Phenyl-C), 116.6/116.4 (1C, Thiophen-C), 115.3/115.2 (1C, Phenyl-C), 112.4/112.2 (1C, Phenyl-C), 65.7 (1C, Morpholin-C), 65.4 (1C, Morpholin-C), 55.5 (1C, Morpholin-C), 54.7 (1C, Morpholin-C), 34.1/33.1 (1C,

$\text{C(=N)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 32.9/27.3 (1C, $\text{C(=N)-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 23.1/23.0 (1C, $\text{C(=N)-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$). Doppelter Signalsatz aufgrund E/Z-Isomerie des Hydrazons.

IR: ν [cm^{-1}] = 3288 (m), 2920 (w), 2869 (w), 2842 (w), 2513 (w), 1711 (m), 1586 (s), 1449 (m), 1435 (m), 1386 (w), 1369 (w), 1335 (w), 1299 (w), 1283 (w), 1264 (m), 1221 (s), 1189 (m), 1162 (m), 1099 (vs), 1065 (m), 1027 (m), 995 (m), 977 (m), 916 (w), 894 (w), 860 (s), 825 (m), 785 (m), 742 (w), 719 (w), 700 (m), 685 (m), 664 (m), 644 (m), 595 (w), 586 (w), 567 (w), 557 (w), 547 (w), 535 (w), 527 (w), 508 (w), 488 (w), 469 (w), 452 (w), 439 (m), 421 (w), 412 (w), 401 (w).

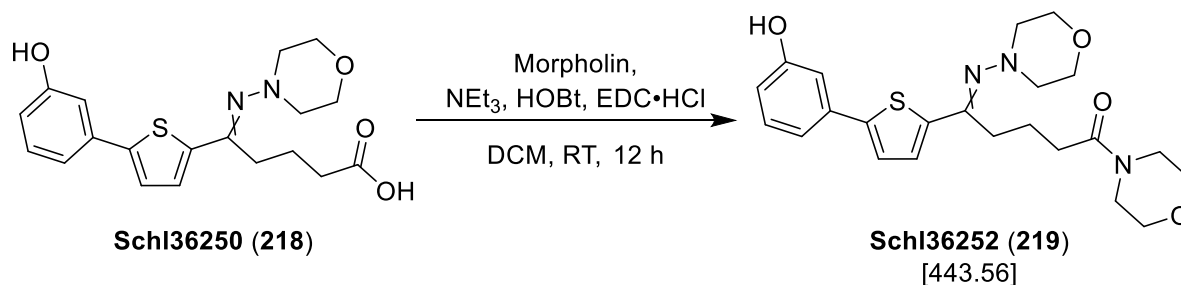
MS (ESI+): m/z (%) = 375 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$):

ber.: 375.1373

gef.: 375.1376.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-morpholino-5-(morpholinoimino)pentan-1-on (Schl36252; 221)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36250** (150 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.05 mL, 0.60 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (114 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.), HOBt (81.0 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.17 mL, 1.20 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc → DCM:MeOH 40:1). Es wurden 80 mg (0.18 mmol, 45 %) des gewünschten Produkts **Schl36252** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ (DCM:MeOH 40:1).

Smp.: 96 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.61 (s, 1H, OH), 7.71/7.57 (d, ³J = 4.1 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.41/7.39 (d, ³J = 4.1 Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.24/7.20 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.17-7.16/7.15-7.15 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.10/7.05 (t, 1H, ⁴J = 2.0 Hz, Phenyl-CH), 6.76/6.75 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, Phenyl-CH), 3.85-3.83/3.74-3.72 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 3.56-3.53 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 3.45-3.42 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.82/2.74 (t, 4H, ³J = 7.9 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 2.70-2.69/2.67-2.65 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.44-2.39 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 1.88-1.77 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON). Doppelter Signalsatz aufgrund *E/Z*-Isomerie des Hydrazons.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.6/170.4 (1C, CO), 163.3/161.0 (1C, Phenyl-C), 157.8 (1C, Thiophen-C), 148.3/145.3 (1C, C=N), 134.7/134.6 (1C, Phenyl-C), 132.7/130.5 (1C,

Thiophen-C), 130.2/129.4 (1C, Phenyl-C), 123.6 (1C, Thiophen-C), 122.0 (1C, Phenyl-C), 116.6/116.4 (1C, Thiophen-C), 115.3/115.2 (1C, Phenyl-C), 112.4/112.1 (1C, Phenyl-C), 66.1 (1C, Morpholin-C), 66.0 (1C, Morpholin-C), 65.7 (1C, Morpholin-C), 65.4 (1C, Morpholin-C), 55.6 (1C, Morpholin-C), 54.8 (1C, Morpholin-C), 45.3 (1C, Morpholin-C), 41.4 (1C, Morpholin-C), 34.3/31.6 (1C, C(=N)-CH₂-CH₂-CH₂), 31.3/27.7 (1C, C(=N)-CH₂-CH₂-CH₂), 23.5/23.2 (1C, C(=N)-CH₂-CH₂). Doppelter Signalsatz aufgrund E/Z-Isomerie des Hydrazons.

IR: ν [cm⁻¹] = 3285 (w), 3200 (w), 3175 (w), 3071 (w), 2959 (m), 2917 (m), 2852 (m), 2677 (w), 1612 (m), 1578 (s), 1531 (w), 1436 (s), 1388 (w), 1359 (m), 1302 (w), 1261 (m), 1107 (vs), 1067 (m), 1024 (m), 994 (m), 971 (m), 916 (w), 860 (m), 844 (m), 808 (m), 778 (m), 742 (m), 688 (m), 667 (w), 633 (w), 569 (m), 533 (m), 517 (m), 490 (w), 471 (w), 446 (w), 435 (w), 419 (w), 412 (w).

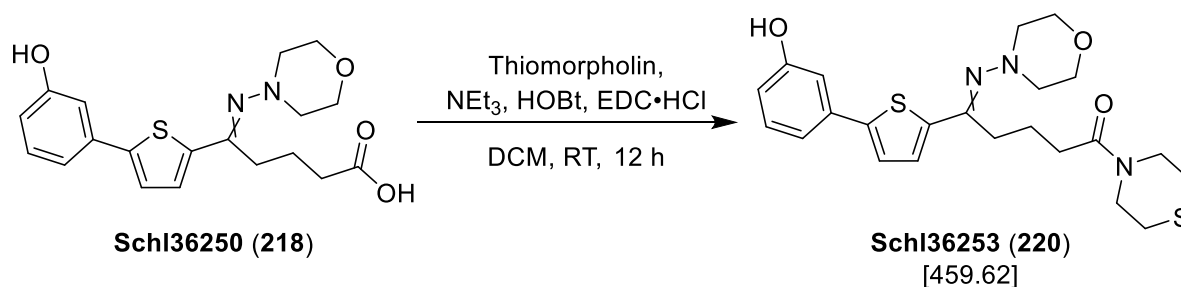
MS (ESI+): m/z (%) = 444 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₃₀N₃O₄S):

ber.: 444.1952

gef.: 444.1954.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-5-(morpholinoimino)-1-thiomorpholinopentan-1-on (Schl36253; 220)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36250** (150 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.04 mL, 0.40 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (114 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.), HOBt (81.0 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.17 mL, 1.20 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 78 mg (0.17 mmol, 43 %) des gewünschten Produkts **Schl36253** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.11$ (EtOAc).

Smp.: 130 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.59/9.57 (s, 1H, OH), 7.71/7.57 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.41/7.39 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.24/7.21 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.16/7.12 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.10/7.05 (t, $^4J = 2.0$ Hz, Phenyl-CH), 6.75/6.72 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, Phenyl-CH), 3.85-3.84 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 3.74-3.66 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.74/2.60 (t, $^3J = 7.6$ Hz, CH₂-CO-N), 2.71-2.69/2.67-2.65 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.61-2.59/2.54-2.52 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.42/2.43 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-COOH), 1.88-1.78 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-COOH). Doppelter Signalsatz aufgrund E/Z-Isomerie des Hydrazons.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.4 (1C, CO), 161.0 (1C, Phenyl-C), 157.8 (1C, Thiophen-C), 148.3 (1C, C=N), 134.7 (1C, Phenyl-C), 132.7 (1C, Thiophen-C), 130.5/130.2 (1C, Phenyl-C),

122.0 (1C, Thiophen-C), 119.4 (1C, Phenyl-C), 116.6 (1C, Thiophen-C), 115.3 (1C, Phenyl-C), 112.4 (1C, Phenyl-C), 65.7 (1C, Thiomorpholin-C), 65.4 (1C, Thiomorpholin-C), 55.6 (1C, Morpholin-C), 54.8 (1C, Morpholin-C), 47.6 (1C, Thiomorpholin-C), 43.6 (1C, Thiomorpholin-C), 34.3 (1C, Morpholin-C), 31.6 (1C, Morpholin-C), 27.0/26.9 (1C, C(=N)-CH₂-CH₂-CH₂), 26.5/26.4 (1C, C(=N)-CH₂-CH₂-CH₂), 23.5/23.4 (1C, C(=N)-CH₂-CH₂). Doppelter Signalsatz aufgrund E/Z-Isomerie des Hydrazons.

IR: ν [cm⁻¹] = 3179 (w), 3076 (w), 2958 (m), 2910 (m), 2825 (m), 1611 (m), 1578 (s), 1445 (s), 1361 (w), 1286 (w), 1259 (m), 1221 (m), 1187 (m), 1161 (w), 1106 (vs), 1068 (m), 1025 (m), 995 (m), 953 (m), 862 (m), 844 (w), 805 (m), 779 (s), 742 (w), 687 (m), 650 (w), 630 (w), 604 (w), 533 (w).

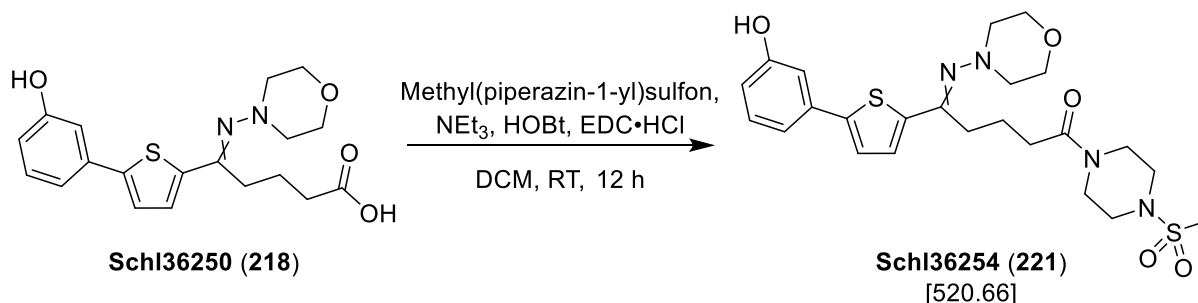
MS (ESI+): m/z (%) = 460 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₃₀N₃O₃S₂):

ber.: 460.1723

gef.: 460.1733.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)thiophen-2-yl)-1-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-5-(morpholinoimino)pentan-1-on (Schl36254; 221)



Nach **AAV 4**, **Methode A** aus **Schl36250** (150 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.), Methyl(piperazin-1-yl)sulfon (66.0 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (114 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.), HOBt (81.0 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.17 mL, 1.20 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc → DCM:MeOH 40:1). Das Produkt wurde zudem auch an der MPLC (Cyclohexan:EtOAc; Start bei 0% EtOAc, nach 2 min auf 17% und anschließend innerhalb von 10 min auf 17%) aufgereinigt. Es wurden 20 mg (0.04 mmol, 10 %) des gewünschten Produkts **Schl36254** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (DCM:MeOH 40:1).

Smp.: 205 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.60/9.57 (s, 1H, OH), 7.71/7.58 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.41/7.39 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.24/7.21 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.16/7.13 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.11/7.05 (t, $^4J = 2.1$ Hz, Phenyl-CH), 6.75/6.73 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, Phenyl-CH), 3.86-3.72 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 3.60-3.53 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.12-3.08 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.88/2.87 (s, 3H, CH₃), 2.75 (t, $^3J = 7.3$ Hz, CH₂-CO-N), 2.71-2.69/2.67-2.65 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.45 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON), 1.90-1.78 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CON). Doppelter Signalsatz aufgrund E/Z-Isomerie des Hydrazons.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.6 (1C, CO), 160.9 (1C, Phenyl-C), 157.8 (1C, Thiophen-C), 148.3 (1C, C=N), 134.7 (1C, Phenyl-C), 132.7 (1C, Thiophen-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 130.2 (1C, Thiophen-C), 122.0 (1C, Phenyl-C), 116.6 (1C, Thiophen-C), 115.3 (1C, Phenyl-C), 112.4 (1C, Phenyl-C), 65.7/65.4 (2C, Morpholin-C), 55.6/54.8 (2C, Morpholin-C), 45.5/45.4 (1C, Piperazin-C), 45.2/45.1 (1C, Piperazin-C), 44.4/44.3 (1C, Piperazin-C), 40.5/40.4 (1C, Piperazin-C), 34.3 (1C, C(=N)-CH₂-CH₂-CH₂), 34.1 (1C, CH₃), 31.5 (1C, C(=N)-CH₂-CH₂-CH₂), 23.4 (1C, C(=N)-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3377 (w), 3173 (w), 2916 (w), 2853 (w), 1717 (w), 1615 (m), 1579 (m), 1438 (s), 1339 (m), 1322 (s), 1277 (m), 1261 (m), 1235 (m), 1155 (vs), 1107 (s), 1070 (w), 1024 (w), 995 (w), 958 (m), 915 (w), 862 (m), 844 (w), 811 (w), 775 (vs), 742 (w), 726 (w), 688 (m), 667 (w), 645 (w), 630 (w), 600 (w), 555 (s), 518 (m), 501 (m), 460 (m), 447 (w), 438 (w), 425 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 521 (100, [M+H]⁺).

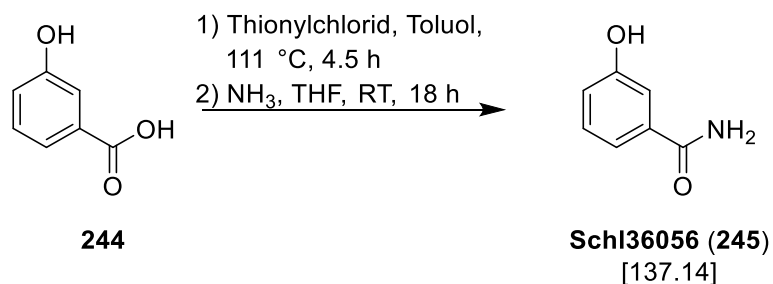
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₄H₃₃N₄O₅S₂):

ber.: 521.1887

gef.: 521.1894.

6.9. Darstellung der Derivate mit ausgetauschtem Thiophenrings

Darstellung von 3-Hydroxybenzamid (Schl36056; 245)



Nach **AAV4**, **Methode B** aus 3-Hydroxybenzoesäure (**244**, 3.00 g, 21.7 mmol, 1.0 eq.), Thionylchlorid (4.6 mL, 65.2 mmol, 3.0 eq.), Toluol (24 mL), konz. NH₃ (8.4 mL) und THF (9 mL). Es wurden 1.68 g (12.3 mmol, 56 %) des gewünschten Produkts **Schl36056** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.57 (s, 1H, OH), 7.83 (s, 1H, NHH), 7.29-7.20 (m, 4H, 3x Phenyl-H, NHH), 6.91-6.88 (m, 1H, Phenyl-H).

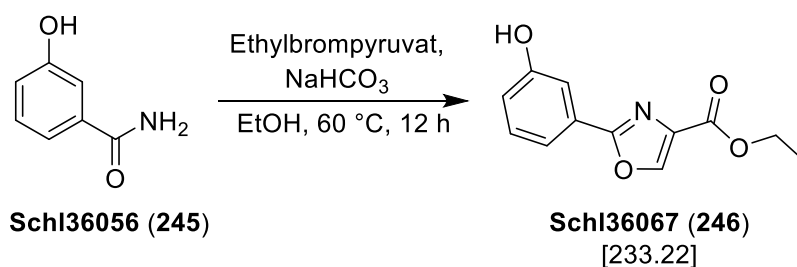
¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 168.0 (1C, CO), 157.2 (1C, Phenyl-C), 135.8 (1C, Phenyl-C), 129.1 (1C, Phenyl-C), 118.1 (1C, Phenyl-C), 118.0 (1C, Phenyl-C), 114.5 (1C, Phenyl-C).

MS (ESI+): m/z (%) = 138 (25, [M+H]⁺), 155 (100, [M+Na]⁺), 275 (30, [2M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₇H₈NO₂):

ber.: 138.0550

gef.: 138.0546.

Darstellung von Ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)oxazol-4-carboxylat (Schl36067; 246)

Nach einer Vorschrift von El-Naggar^[234] wurden in einem Einhalskolben das Carbonsäureamid **Schl36056** (100 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.), NaHCO₃ (245 mg, 2.92 mmol, 4.0 eq.), und Ethylbrompyruvat (0.1 mL, 0.80 mmol, 1.1 eq.) in THF (3 mL) gelöst und das Gemisch bis ein vollständiger Umsatz erzielt wurde auf 60 °C erhitzt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in wenig THF aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Es wurde langsam Trifluoracetanhydrid (0.73 mL) hinzugegeben und das Gemisch auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung gestoppt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 3:1). Es wurden 144 mg (0.62 mmol, 85 %) des gewünschten Produkts **Schl36067** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.25$ (Cyclohexan:EtOAc 3:1).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.84 (s, 1H, OH), 8.54 (s, 1H, Oxazol-H), 7.42-7.40 (m, 1H, Phenyl-H), 7.38-7.37 (m, 1H, Phenyl-H), 7.33 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-H), 6.94-6.92 (m, 1H, Phenyl-H), 4.28 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-O-CH₂), 1.28 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃).

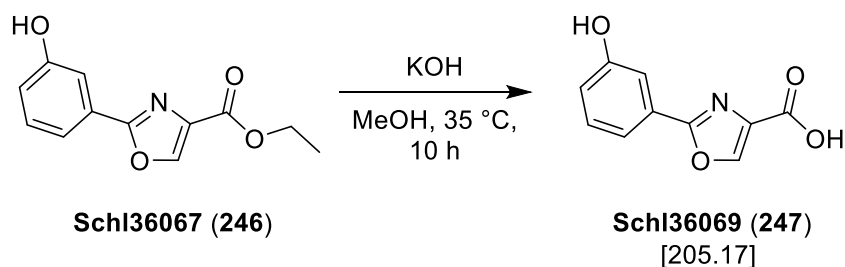
¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 161.3 (1C, Oxazol-C), 160.6 (1C, COOEt), 157.8 (1C, Phenyl-C), 145.5 (1C, Oxazol-C), 133.6 (1C, Oxazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 127.0 (1C, Phenyl-C), 118.5 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C), 60.6 (1C, CH₂), 14.1 (1C, CH₃).

MS (ESI+): m/z (%) = 234 (30, [M+H]⁺), 251 (100, [M+NH₄]⁺), 256 (15, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₂H₁₂NO₄):

ber.: 234.0761

gef.: 234.0769.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)oxazol-4-carbonsäure (Schl36069; 247)

Nach **AAV 9** aus **Schl36067** (128 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), KOH (93.0 mg, 1.65 mmol, 3.0 eq.) in 5.0 mL MeOH. Nachdem die Reaktion gestoppt und mit Ethylacetat extrahiert wurde, wurde die wässrige Phase auf pH = 4 gebracht und diese dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreies MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 59 mg (0.29 mmol, 52 %) des gewünschten Produkts **Schl36069** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 13.07 (s, 1H, COOH), 9.88 (s, 1H, OH), 8.79 (s, 1H, Oxazol-H), 7.44-7.34 (m, 3H, Phenyl-H), 6.93 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, Phenyl-H).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 162.0 (1C, Oxazol-C), 161.1 (1C, COOH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 145.1 (1C, Oxazol-C), 134.5 (1C, Oxazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 118.3 (1C, Phenyl-C), 116.9 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C).

MS (ESI+): m/z (%) = 206 (100, [M+H]⁺), 223 (80, [M+NH₄]⁺).

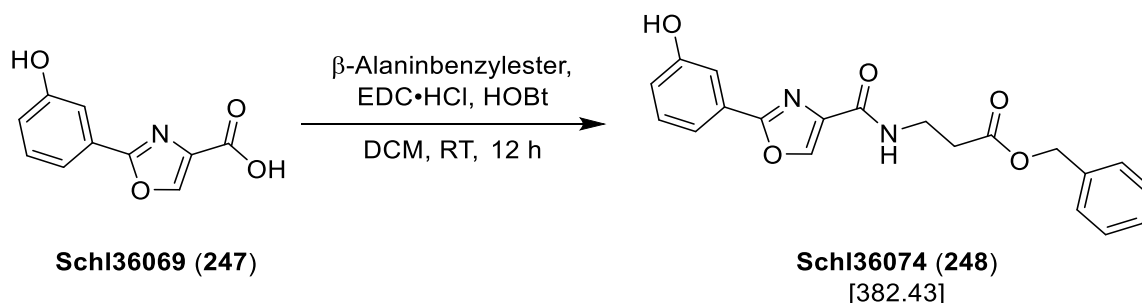
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₀H₈NO₄):

ber.: 206.0448 gef.: 206.0450.

m/z für M+Na (C₁₀H₇NO₄Na):

ber.: 228.0267 gef.: 228.0267.

Darstellung von Benzyl 3-(2-(3-hydroxyphenyl)oxazol-4-carbamoyl)propanoat (Schl36074; 248)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36069** (479 mg, 2.32 mmol, 1.0 eq.), β -Alaninbenzylester (814 mg, 2.32 mmol, 1.0 eq.), NEt_3 (0.5 mL, 3.48 mmol, 3.0 eq.), $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (667 mg, 3.48 mmol, 1.5 eq.), HOBT (470 mg, 3.48 mmol, 1.5 eq.) in DCM (75 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:1) gereinigt. Es wurden 734 mg (2.00 mmol, 86 %) des gewünschten Produkts **Schl36074** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 159 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 500 MHz), δ [ppm] = 9.88 (s, 1H, OH), 8.65 (s, 1H, Oxazol-H), 8.30 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 7.46-7.28 (m, 8H, 3x Phenyl-H, 5x Benzyl-H), 6.97-6.95 (m, 1H, Phenyl-H), 5.11 (s, 2H, Benzyl- CH_2), 3.56-3.52 (m, 2H, CO-NH- CH_2), 2.67 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, CO-NH- CH_2 - CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 125 MHz), δ [ppm] = 171.2 (1C, COOBz), 160.6 (1C, Oxazol-C), 159.9 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 141.8 (1C, Oxazol-C), 137.0 (1C, Benzyl-C), 136.0 (1C, Oxazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 128.3 (2C, Benzyl-C), 127.92 (1C, Phenyl-C), 127.89 (2C, Benzyl-C), 127.3 (1C, Benzyl-C), 118.3 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.8 (1C, Phenyl-C), 65.6 (1C, Benzyl-CH₂), 34.7 (1C, CO-NH-CH₂), 33.7 (1C, CO-NH- CH_2 -CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3406 (m), 3165 (m), 3115 (w), 1720 (vs), 1655 (vs), 1605 (m), 1590 (s), 1561 (m), 1525 (m), 1474 (s), 1446 (m), 1421 (m), 1389 (m), 1369 (s), 1311 (s), 1276 (m), 1253 (w), 1214 (s), 1193 (s), 1176 (vs), 1118 (s), 1092 (m), 1080 (m), 1055 (m), 1037 (m), 995 (w), 978 (m), 963 (m), 934 (m), 873 (m), 842 (m), 832 (m), 792 (s), 756 (vs), 725 (vs), 703 (s), 682 (m), 609 (m), 585 (s), 566 (m), 531 (m), 514 (w), 497 (m), 473 (m), 450 (m).

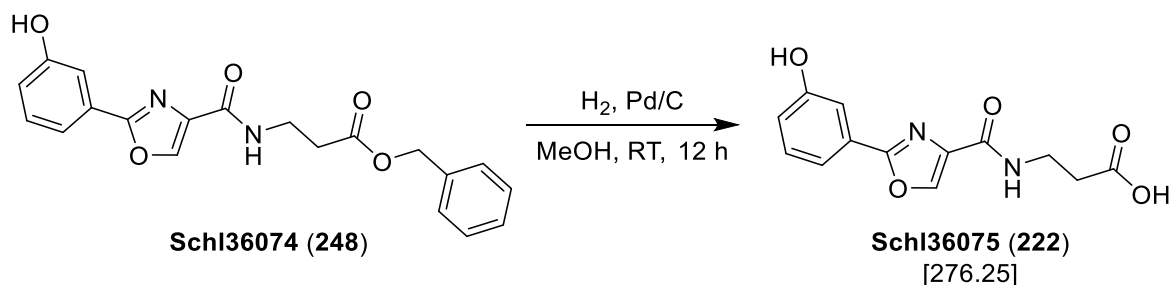
MS (ESI+): m/z (%) = 367 (100, [M+H]⁺), 384 (80, [M+NH₄]⁺), 389 (20, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₀H₁₉N₂O₅):

ber.: 367.1288

gef.: 367.1280.

Darstellung von 3-(2-(3-Hydroxyphenyl)oxazol-4-carbamoyl)propansäure (Schl36075; 222)



Nach **AAV 6; Methode B** aus **Schl36074** (400 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq.) und Pd/C (33.0 mg, 0.11 mmol, 10 mol%) in MeOH (100 mL). Das Rohprodukt wurde aus EtOAc/Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 211 mg (0.76 mmol, 70 %) des gewünschten Produkts **Schl36075** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 177 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 8.64 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.26 (t, ³J = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.45-7.40 (m, 2H, 2x Phenyl-H), 7.35 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-H), 6.96 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, Phenyl-H), 3.49-3.44 (m, 4H, CO-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 173.3 (1C, COOH), 160.7 (1C, Oxazol-C), 159.9 (1C, CO-NH), 150.0 (1C, Phenyl-C), 141.9 (1C, Oxazol-C), 137.1 (1C, Oxazol-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.8 (1C, Phenyl-C), 34.8 (1C, CO-NH-CH₂), 34.1 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3363 (w), 3062 (m), 2974 (m), 2846 (w), 2719 (w), 2638 (w), 1713 (vs), 1649 (vs), 1593 (vs), 1564 (s), 1527 (m), 1527 (s), 1476 (s), 1446 (m), 1427 (m), 1411 (m), 1383 (s), 1313 (m), 1277 (m), 1221 (s), 1195 (s), 1176 (vs), 1114 (s), 1089 (w), 1069 (w), 1032 (w), 997 (w), 966 (w), 933 (w), 909 (m), 875 (m), 838 (m), 791 (s), 759 (w), 726 (s), 681 (vs), 673 (vs), 601 (w), 580 (m), 567 (m), 534 (m), 520 (m), 471 (m), 451 (m).

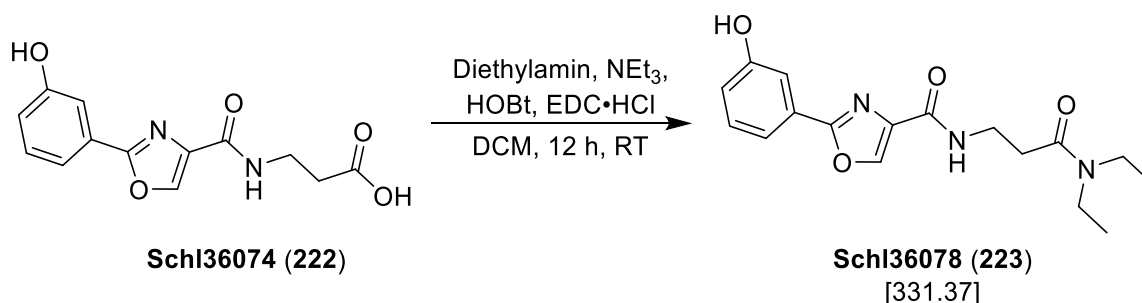
MS (ESI+): m/z (%) = 277 (100, [M+H]⁺), 294 (60, [M+NH₄]⁺), 299 (20, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₃H₁₃N₂O₅):

ber.: 277.0819

gef.: 277.0818.

Darstellung von *N*-(3-(Diethylamino)-3-oxopropyl)-2-(3-hydroxyphenyl)oxazol-4-carbamid (Schl36078; 223)



Nach **AAV 4** aus **Schl36074** (120 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.), Diethylamin (0.04 mL, 0.43 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.18 mL, 1.29 mmol, 3.0 eq.), HOBt (88.0 mg, 0.65 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (125 mg, 0.65 mmol, 1.5 eq.) in DCM (20 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:2 → 1:3 → 1:4) gereinigt. Es wurden 46.0 mg (0.14 mmol, 33 %) des gewünschten Produkts **Schl36078** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 169 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.89 (s, 1H, OH), 8.65 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.21 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 7.45-7.34 (m, 3H, 3x Phenyl-H), 6.96 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.48 (m, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂), 3.33-3.26 (m, 5H* (4H), CO-N-(CH₂)₂), 2.59 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂), 1.10 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.02 (t, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

*zu großes Integral aufgrund des H₂O Signals.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.7 (1C, CO-N(Et)₂), 160.6 (1C, Oxazol-C), 159.8 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 141.9 (1C, Oxazol-C), 137.2 (1C, Oxazol-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.8 (1C, Phenyl-C), 41.4 (1C, CO-N-(CH₂)₂), 41.3 (1C, CO-N-(CH₂)₂), 35.2 (1C, CO-NH-CH₂), 32.3 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂), 14.2 (1C, CH₃), 13.31 (1C, CH₃).

IR: ν [cm^{-1}] = 3316 (m), 3200 (m), 3134 (m), 2973 (m), 2928 (m), 2870 (m), 1650 (vs), 1603 (vs), 1587 (vs), 1561 (vs), 1508 (m), 1491 (m), 1446 (vs), 1408 (m), 1375 (m), 1336 (m), 1313 (m), 1299 (m), 1271 (m), 1256 (m), 1236 (s), 1225 (vs), 1184 (m), 1150 (m), 1111 (s), 1095 (m), 1074 (w), 1055 (m), 1036 (m), 999 (w), 962 (m), 951 (m), 874 (s), 840 (m), 792 (m), 767 (m), 726 (s), 685 (s), 619 (s), 607 (m), 587 (m), 576 (m), 553 (w), 535 (m), 519 (w), 495 (m), 488 (m), 451 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 332 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 254 (20, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

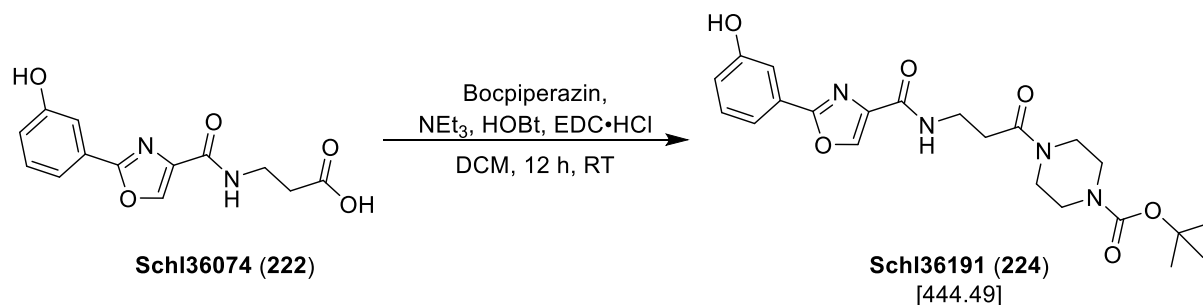
HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$):

ber.: 332.1605 gef.: 332.1611.

m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_4$):

ber.: 354.1424 gef.: 354.1432.

Darstellung von *tert*-Butyl-4-(3-(2-(3-hydroxyphenyl)oxazol-5-carbamoyl)-propanoyl)piperazin-1-carboxylat (Schl36191; 224)



Nach **AAV 4** aus **Schl36074** (145 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.), Boc-Piperazin (100 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.22 mL, 1.58 mmol, 3.0 eq.), HOBT (108 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (153 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 50:1) gereinigt. Es wurden 171 mg (0.38 mmol, 72 %) des gewünschten Produkts **Schl36191** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.36$ (DCM:MeOH 50:1).

Smp.: 105 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.89 (s, 1H, OH), 8.65 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.20 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 7.45-7.34 (m, 3H, 3x Phenyl-CH), 6.96 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.52-3.44 (m, 6H, 2x Piperazin-CH₂, CO-N-CH₂-CH₂-CO), 3.34-3.30 (m, 6H* (4H), Piperazin-CH₂), 2.62 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃).

*zu großes Integral, da das H₂O Signal darunter liegt.

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.4 (1C, CO-Piperazin), 160.6 (1C, Oxazol-C), 159.7 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 153.8 (1C, Boc-C), 141.8 (1C, Oxazol-C), 137.1 (1C, Oxazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 127.2 (1C, Phenyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C), 79.1 (1C, CO-C(CH₃)₃), 44.5 (1C, Piperazin-C), 40.7 (1C, Piperazin-C), 40.2

(1C, Piperazin-C), 40.0 (1C, Piperazin-C), 34.8 (1C, CO-NH-CH₂), 32.5 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂), 28.0 (3C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3278 (w), 3190 (w), 2977 (w), 2932 (w), 2860 (w), 1693 (m), 1644 (s), 1594 (s), 1562 (m), 1513 (m), 1455 (s), 1415 (s), 1365 (s), 1309 (m), 1284 (m), 1224 (s), 1162 (s), 1122 (m), 1053 (w), 1025 (m), 996 (m), 938 (w), 873 (m), 841 (w), 792 (w), 769 (w), 731 (s), 688 (m), 657 (w), 580 (w), 546 (m), 487 (m), 477 (w), 459 (w).

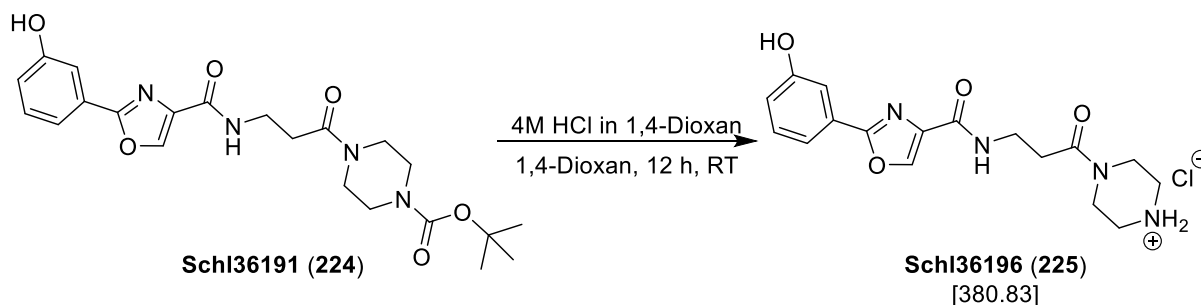
MS (ESI+): m/z (%) = 445 (10, [M+H]⁺), 467 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₂H₂₈N₄O₆):

ber.: 445.2082

gef.: 445.2091.

Darstellung von 4-(3-(2-(3-Hydroxyphenyl)oxazol-4-carbamoyl)propanoyl)-piperazin-1-ium-chlorid (Schl36196; 225)



Nach **AAV10** aus **Schl36191** (200 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.) und 4M HCl in 1,4-Dioxan (3.0 mL) in 1,4-Dioxan (3.0 mL). Es wurden 16 mg (0.04 mmol, 16 %) des gewünschten Produkts **Schl36196** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 241 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.90 (s, 1H, OH), 9.16 (s, 2H, Piperazin-NH₂⁺), 8.63 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.19 (t, ³J = 6.6 Hz, 1H, NH), 7.41-7.31 (m, 3H, Phenyl-CH), 6.95-6.92 (m, 1H, Phenyl-H), 3.65 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 3.52-3.47 (m, 2H, CO-N-CH₂), 3.12-3.05 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.62 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.6 (1C, CO-Thiomorpholin), 160.7 (1C, Oxazol-C), 159.8 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 141.9 (1C, Oxazol-C), 137.1 (1C, Oxazol-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.8 (1C, Phenyl-C), 42.6 (1C, Piperazin-C), 42.5 (1C, Piperazin-C), 41.7 (1C, Piperazin-C), 37.4 (1C, Piperazin-C), 34.8 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 32.3 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂-CO).

IR: ν [cm⁻¹] = 3409 (w), 3396 (w), 3233 (m), 3204 (m), 3080 (w), 2983 (w), 2720 (w), 2631 (w), 2576 (w), 2484 (w), 1630 (vs), 1594 (vs), 1560 (m), 1529 (m), 1476 (s), 1456 (s), 1431 (s), 1369 (m), 1335 (m), 1309 (m), 1276 (m), 1245 (m), 1209 (s), 1195 (m), 1152 (m), 1117 (m), 1080 (m), 1026 (m), 970 (m), 930 (m), 870 (m), 813 (m),

797 (m), 726 (m), 687 (s), 599 (w), 575 (m), 554 (m), 484 (w), 450 (m), 416 (m), 401 (m).

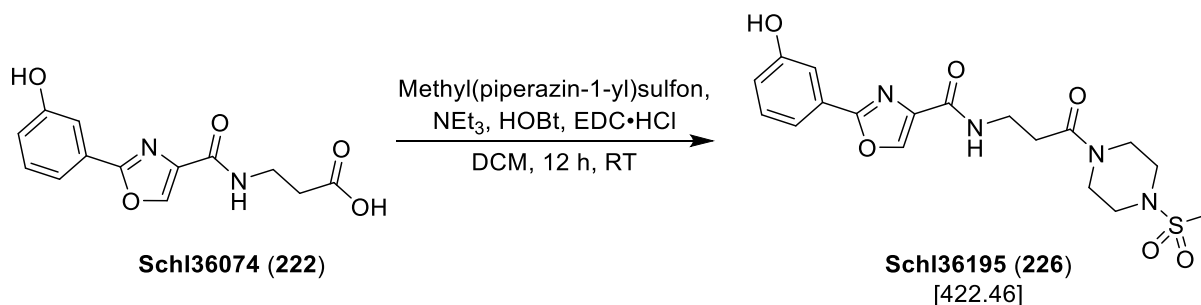
MS (ESI+): m/z (%) = 345 (100, [M-Cl]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M-Cl (C₁₇H₂₁N₄O₄):

ber.: 345.1557

gef.: 345.1568.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)-*N*-(3-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)oxazol-4-carbamid (Schl36195; 226)



Nach **AAV 4** aus **Schl36074** (145 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.), Methyl(piperazin-1-yl)sulfon (87.0 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.22 mL, 1.58 mmol, 3.0 eq.), HOBT (108 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (153 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 40:1) gereinigt. Es wurden 169 mg (0.40 mmol, 76 %) des gewünschten Produkts **Schl36195** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.25$ (DCM:MeOH 40:1).

Smp.: 87 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.91 (s, 1H, OH), 8.66 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.22 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 7.45-7.34 (m, 3H, Phenyl-CH), 6.96 (ddd, $^3J = 6.6$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.58-3.57 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.52-3.48 (m, 2H, CO-N-CH₂-CH₂-CO), 3.17-3.09 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.87 (s, 3H, CH₃), 2.65 (t, 2H, $^3J = 6.9$ Hz, CO-NH-CH₂-CH₂-CO).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.4 (1C, CO-Piperazin), 160.6 (1C, Oxazol-C), 159.8 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 141.9 (1C, Oxazol-C), 137.1 (1C, Oxazol-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.8 (1C, Phenyl-C), 45.5 (1C, Piperazin-C), 45.2 (1C, Piperazin-C), 44.4 (1C, Piperazin-C), 40.5 (1C, Piperazin-C), 34.9 (1C, CO-NH-CH₂), 34.06 (1C, CH₃), 32.5 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

*ein Piperazin-C-Signal liegt unter dem DMSO-Signal.

IR: ν [cm^{-1}] = 3254 (w), 3158 (w), 2923 (m), 2851 (w), 1753 (w), 1639 (s), 1594 (s), 1561 (m), 1514 (m), 1447 (m), 1338 (m), 1320 (s), 1277 (m), 1233 (m), 1210 (m), 1152 (vs), 1115 (m), 1055 (w), 998 (w), 959 (m), 939 (m), 904 (w), 873 (m), 843 (w), 776 (m), 731 (m), 688 (m), 582 (w), 518 (s), 463 (m), 437 (m).

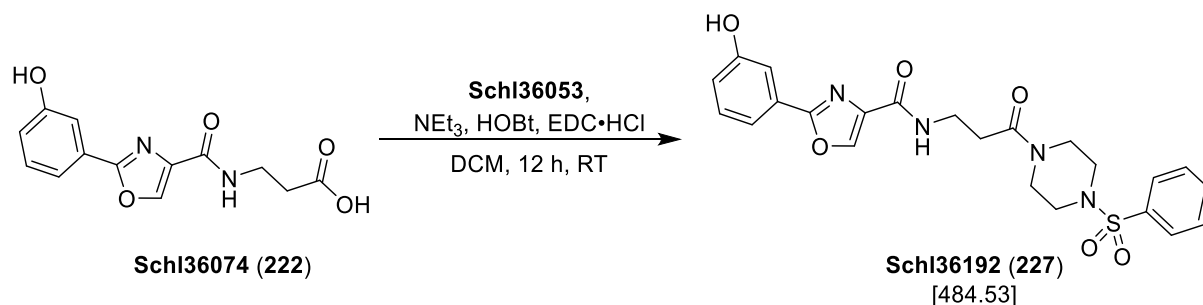
MS (ESI+): m/z (%) = 423 (10, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 445 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$):

ber.: 423.1333

gef.: 423.1341.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-oxo-3-(4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)propyl)oxazol-4-carbamid (Schl36192; 227)



Nach **AAV 4** aus **Schl36222** (150 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), **Schl36053** (142 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.23 mL, 1.62 mmol, 3.0 eq.), HOBT (109 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (155 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 30:1) gereinigt. Es wurden 209 mg (0.43 mmol, 80 %) des gewünschten Produkts **Schl36192** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.28$ (DCM:MeOH 30:1).

Smp.: 203 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.88 (s, 1H, OH), 8.61 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.12 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 7.73-7.61 (m, 5H, SO₂-Phenyl-CH), 7.44-7.34 (m, 3H, 3x Phenyl-CH), 6.96 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.54 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 3.41 (q, $^3J = 6.0$ Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 2.92-2.82 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.56 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.4 (1C, CO-Piperazin), 160.6 (1C, Oxazol-C), 159.7 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 141.8 (1C, Oxazol-C), 137.1 (1C, Oxazol-C), 134.8 (1C, Phenyl-C), 133.4 (1C, Phenyl-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 129.5 (2C, Phenyl-C), 127.5 (2C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C), 45.9 (1C, Piperazin-C), 45.7 (1C, Piperazin-C), 44.1 (1C, Piperazin-C),

42.9 (1C, Piperazin-C), 34.8 (1C, CO-NH-CH₂), 32.3 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3070 (w), 2074 (w), 1991 (w), 1977 (w), 1646 (s), 1596 (m), 1560 (w), 1523 (m), 1474 (m), 1444 (m), 1403 (m), 1368 (m), 1345 (m), 1326 (m), 1314 (m), 1279 (m), 1234 (m), 1210 (m), 1170 (s), 1136 (m), 1110 (m), 1096 (m), 1054 (m), 1026 (m), 997 (m), 976 (m), 961 (m), 940 (m), 905 (m), 875 (m), 961 (m), 940 (m), 905 (m), 875 (m), 857 (m), 806 (m), 789 (m), 756 (m), 738 (m), 726 (s), 686 (s), 662 (m), 631 (m), 605 (m), 575 (vs), 529 (m), 494 (m), 461 (m), 447 (m), 430 (m), 409 (m).

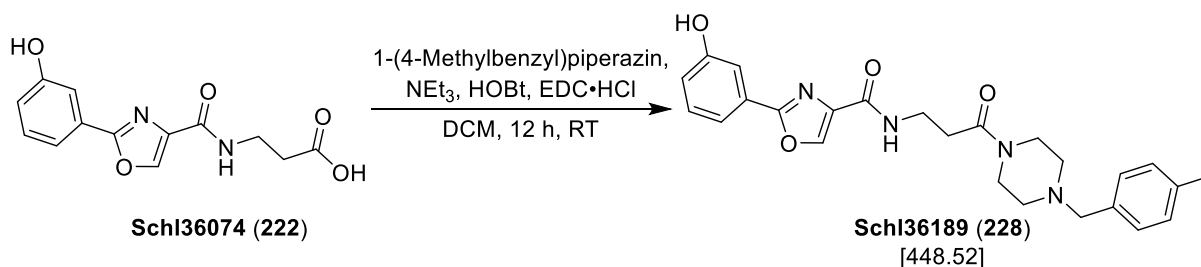
MS (ESI+): m/z (%) = 485 (10, [M+H]⁺), 507 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₃H₂₅N₄O₆S):

ber.: 485.1489

gef.: 485.1496.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-(4-(4-methylbenzyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)oxazol-4-carbamid (Schl36189; 228)



Nach **AAV 4** aus **Schl36074** (150 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), 1-(4-Methylbenzyl)piperazin (103 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.23 mL, 1.62 mmol, 3.0 eq.), HOBT (109 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (155 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 20:1) gereinigt. Es wurden 202 mg (0.45 mmol, 83 %) des gewünschten Produkts **Schl36189** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 121 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.88 (s, 1H, OH), 8.65 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.18 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, NH), 7.45-7.34 (m, 3H, 3x Phenyl-CH), 7.17-7.11 (m, 4H, Benzyl-CH), 6.96 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.50-3.42 (m, 8H, 2x Piperazin-CH₂, CO-N-CH₂-CH₂-CO, Benzyl-CH₂), 3.30 (s, 3H, CH₃), 2.59 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 2.33-2.28 (m, 7H, Piperazin-CH₂, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.1 (1C, CO-Piperazin), 160.6 (1C, Oxazol-C), 159.7 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 141.9 (1C, Oxazol-C), 137.1 (1C, Oxazol-C), 136.1 (1C, Benzyl-C), 134.7 (1C, Phenyl-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 128.9 (2C, Benzyl-C), 128.8 (2C, Benzyl-C), 127.3 (1C, Benzyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.8 (1C, Phenyl-C), 61.6 (1C, Benzyl-CH₂), 52.7 (1C, Piperazin-C), 52.2 (1C, Piperazin-C), 44.8

(1C, Piperazin-C), 41.0 (1C, Piperazin-C), 34.9 (1C, CO-NH-CH₂), 32.4 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂), 20.7 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3233 (w), 2926 (w), 1636 (s), 1593 (vs), 1561 (m), 1513 (m), 1446 (s), 1365 (m), 1308 (m), 1276 (m), 1208 (m), 1110 (m), 997 (m), 873 (m), 817 (w), 790 (m), 731 (m), 686 (m), 653 (w), 631 (w), 593 (w), 577 (m), 564 (m), 534 (m), 487 (m), 473 (m).

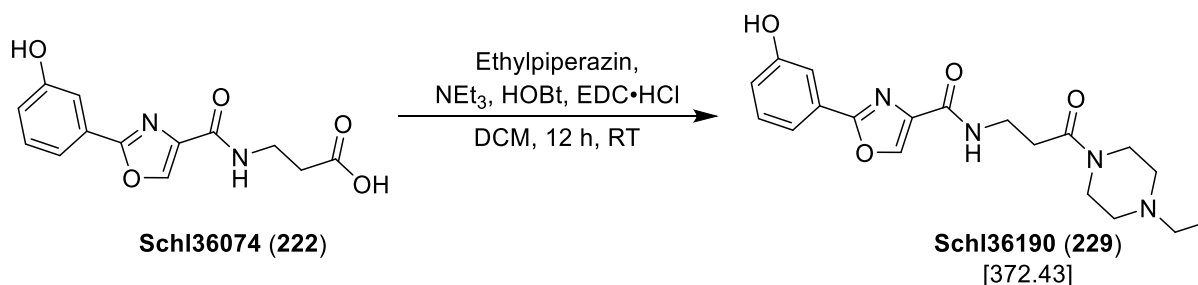
MS (ESI+): m/z (%) = 449 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₉N₄O₄):

ber.: 449.2183

gef.: 449.2191.

Darstellung von *N*-(3-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-2-(3-hydroxyphenyl)-oxazol-4-carbamid (Schl36190; 229)



Nach **AAV 4** aus **Schl36074** (150 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), Ethylpiperazin (0.1 mL, 0.54 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.23 mL, 1.62 mmol, 3.0 eq.), HOBt (109 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (155 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 20:1) gereinigt. Es wurden 159 mg (0.43 mmol, 80 %) des gewünschten Produkts **Schl36190** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.25$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 180 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.88 (s, 1H, OH), 8.65 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.19 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 7.45-7.34 (m, 3H, 3x Phenyl-CH), 6.96 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.50-3.44 (m, 6H, Piperazin-CH₂, CO-N-CH₂-CH₂-CO), 2.60 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 2.36-2.30 (m, 6H, N-CH₂-CH₃, Piperazin-CH₂), 0.99 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.1 (1C, CO-Piperazin), 160.6 (1C, Oxazol-C), 159.7 (1C, CO-NH), 157.8 (1C, Phenyl-C), 141.8 (1C, Oxazol-C), 137.1 (1C, Oxazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 127.2 (1C, Phenyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C), 52.4 (1C, Piperazin-C), 51.9 (1C, Piperazin-C), 51.3 (1C, Piperazin-CH₂-CH₃), 44.7 (1C, Piperazin-C), 40.8 (1C, Piperazin-C), 34.9 (1C, CO-NH-CH₂), 32.3 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂), 11.7 (1C, CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3300 (w), 3276 (w), 3259 (w), 3129 (w), 1650 (vs), 1616 (m), 1595 (vs), 1561 (s), 1517 (w), 1472 (m), 1453 (s), 1442 (m), 1367 (w), 1334 (w), 1302 (w), 1275 (w), 1242 (m), 1221 (s), 1190 (w), 1168 (w), 1146 (w), 1130 (w), 1113 (m), 1055 (w), 1015 (w), 1000 (w), 963 (w), 951 (w), 884 (w), 872 (s), 848 (w), 796 (w), 771 (w), 729 (m), 689 (s), 656 (w), 606 (w), 584 (w), 577 (w), 565 (w), 552 (w), 532 (w), 506 (w), 491 (w), 454 (w).

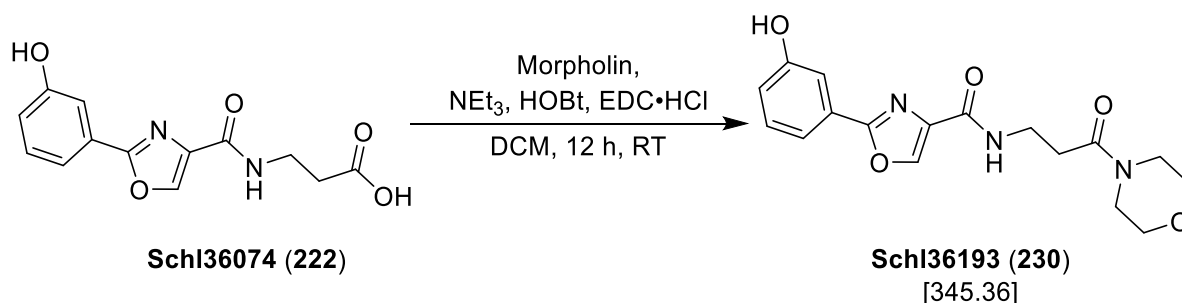
MS (ESI+): m/z (%) = 373 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₉H₂₅N₄O₄):

ber.: 373.1870

gef.: 373.1880.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-morpholino-3-oxopropyl)oxazol-4-carbamid (Schl36193; 230)



Nach **AAV 4** aus **Schl36074** (150 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.07 mL, 0.81 mmol, 1.5 eq.), NEt₃ (0.23 mL, 1.62 mmol, 3.0 eq.), HOBT (109 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (155 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 40:1) gereinigt. Es wurden 163 mg (0.47 mmol, 87 %) des gewünschten Produkts **Schl36193** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.14$ (DCM:MeOH 40:1).

Smp.: 178 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.88 (s, 1H, OH), 8.65 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.22-8.18 (m, 1H, NH), 7.47-7.34 (m, 3H, 3x Phenyl-CH), 6.98-6.95 (m, 1H, Phenyl-H), 3.58-3.46 (m, 10H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO, 4x Morpholin-CH₂), 2.64-2.59 (m, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.5 (1C, CO-Morpholin), 160.6 (1C, Oxazol-C), 159.7 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 141.9 (1C, Oxazol-C), 137.1 (1C, Oxazol-C), 130.5 (1C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C), 66.0 (2C, Morpholin-C), 45.3 (1C, Morpholin-C), 41.3 (1C, Morpholin-C), 34.9 (1C, CO-NH-CH₂), 32.3 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3270 (m), 1644 (s), 1617 (s), 1607 (s), 1592 (s), 1561 (s), 1518 (m), 1504 (m), 1455 (m), 1419 (w), 1369 (w), 1334 (w),

1305 (w), 1274 (m), 1246 (m), 1219 (m), 1188 (m), 1112 (s), 1068 (w), 1057 (w), 1043 (w), 1020 (w), 961 (w), 950 (w), 886 (m), 872 (s), 838 (m), 803 (m), 767 (w), 731 (m), 697 (vs), 678 (m), 646 (w), 610 (w), 584 (w), 571 (s), 549 (w), 534 (w), 497 (m), 485 (m), 456 (w), 428 (w), 417 (w).

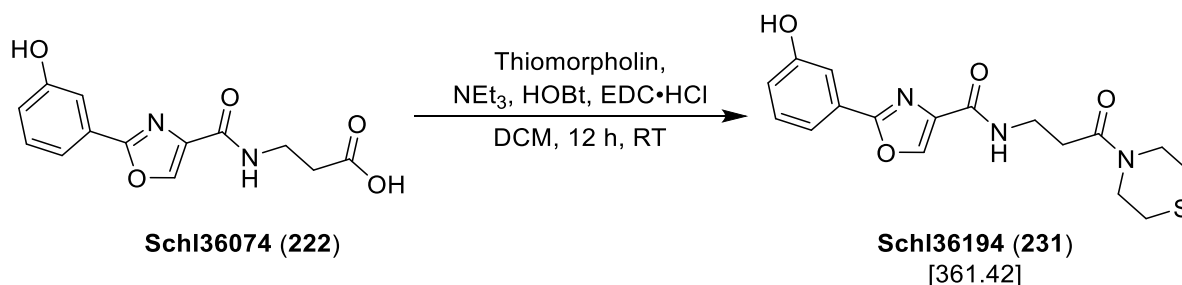
MS (ESI+): m/z (%) = 346 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₂₀N₃O₅):

ber.: 346.1397

gef.: 346.1393.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-oxo-3-thiomorpholinopropyl)oxazol-4-carbamid (Schl36194; 231)



Nach **AAV 4** aus **Schl36074** (150 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.05 mL, 0.81 mmol, 1.5 eq.), NEt₃ (0.23 mL, 1.62 mmol, 3.0 eq.), HOBt (109 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (155 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 40:1) gereinigt. Es wurden 131 mg (0.36 mmol, 67 %) des gewünschten Produkts **Schl36194** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ (DCM:MeOH 40:1).

Smp.: 162 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.88 (s, 1H, OH), 8.65 (s, 1H, Oxazol-CH), 8.18 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 7.44 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.40 (t, $^3J = 1.7$ Hz, Phenyl-CH), 7.36 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.96 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.74-3.69 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 3.51-3.46 (m, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 2.63-2.60 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.56-2.53 (m, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.3 (1C, CO-Thiomorpholin), 160.6 (1C, Oxazol-C), 159.7 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 141.8 (1C, Oxazol-C), 137.1 (1C, Oxazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 118.4 (1C, Phenyl-C), 117.0 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C), 47.6 (1C, Thiomorpholin-C), 43.5 (1C, Thiomorpholin-C), 34.9 (1C,

CO-NH-CH₂), 32.5 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂), 26.9 (1C, Thiomorpholin-C), 26.5 (1C, Thiomorpholin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3302 (w), 3271 (w), 3198 (w), 3149 (w), 3127 (w), 3102 (w), 3074 (w), 2909 (w), 1624 (s), 1592 (vs), 1561 (m), 1510 (m), 1448 (s), 1363 (m), 1307 (m), 1287 (m), 1248 (m), 1211 (s), 1190 (s), 1109 (m), 1053 (w), 1030 (w), 952 (m), 872 (s), 791 (m), 730 (s), 686 (m), 582 (m), 530 (w), 487 (w), 479 (w).

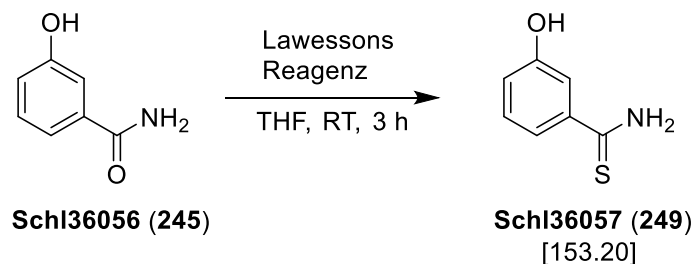
MS (ESI+): m/z (%) = 362 (100, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₂₀N₃O₄S):

ber.: 362.1169

gef.: .362.1175.

Darstellung von 3-Hydroxythiobenzamid (Schl36057; 249)



Nach **AAV6, Methode A** aus 3-Hydroxybenzamid (**Schl36056**, 200 mg, 1.46 mmol, 1.0 eq.), Lawessons Reagenz (708 mg, 1.75 mmol, 1.2 eq.), THF (22 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:1) gereinigt. Es wurden 105 mg (0.67 mmol, 47 %) des gewünschten Produkts **Schl36057** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.38$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 9.75 (s, 1H, OH), 9.61 (s, 1H, NHH), 9.36 (s, 1H, NHH), 7.32-7.17 (m, 3H, Phenyl-H), 6.89-6.87 (m, 1H, Phenyl-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 200.3 (1C, CS), 156.8 (1C, Phenyl-C), 141.0 (1C, Phenyl-C), 128.9 (1C, Phenyl-C), 118.1 (1C, Phenyl-C), 117.4 (1C, Phenyl-C), 114.9 (1C, Phenyl-C).

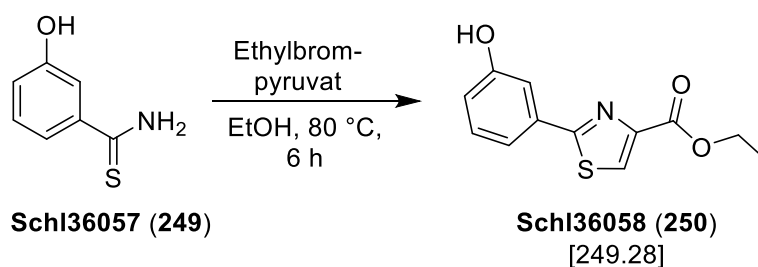
MS (ESI+): m/z (%) = 154 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_7\text{H}_8\text{NOS}$):

ber.: 154.0321

gef.: 154.0329.

Darstellung von Ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)thiazol-4-carboxylat (**Schl36058**; 250)



Nach einer Vorschrift von Baheti^[235] wurde in einem Einhalskolben das Thioamid **Schl36057** (100 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.) und Ethylbrompyruvat (0.1 mL, 0.72 mmol, 1.1 eq.) in EtOH (5 mL) gelöst und das Gemisch für 6 h bei 87 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 3:1) gereinigt. Es wurden 127 mg (0.51 mmol, 78 %) des gewünschten Produkts **Schl36058** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (Cyclohexan:EtOAc 3:1).

¹H-NMR: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 9.81 (s, 1H, OH), 8.54 (s, 1H, Thiazol-*H*), 7.41-7.31 (m, 3H, Phenyl-*H*), 6.93-6.90 (m, 1H, Phenyl-*H*), 4.34 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CO-O- CH_2), 1.33 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C-NMR: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 167.3 (1C, Thiazol- \underline{C}), 160.7 (1C, $\underline{C}OOEt$), 158.0 (1C, Phenyl- \underline{C}), 146.8 (1C, Thiazol- \underline{C}), 133.5 (1C, Thiazol- \underline{C}), 130.5 (1C, Phenyl- \underline{C}), 129.0 (1C, Phenyl- \underline{C}), 118.0 (1C, Phenyl- \underline{C}), 117.3 (1C, Phenyl- \underline{C}), 112.6 (1C, Phenyl- \underline{C}), 60.8 (1C, $\underline{C}H_2$), 14.2 (1C, $\underline{C}H_3$).

MS (ESI+): m/z (%) = 250 (100, $[M+H]^+$).

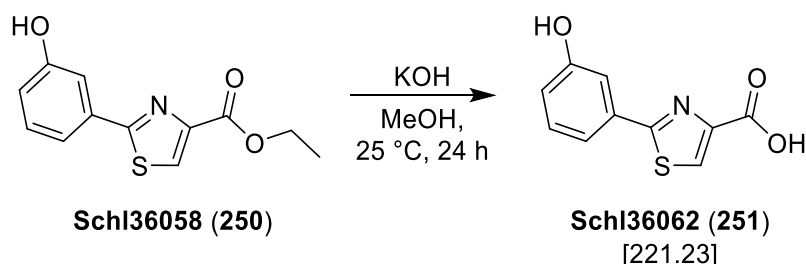
HRMS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{12}H_{12}NO_3S$):

ber.: 250.0532 gef.: 250.0527.

m/z für $M+Na$ ($C_{12}H_{11}NNaO_3S$)

ber.: 272.0352 gef.: 272.0349.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)thiazol-4-carbonsäure (Schl36062; 251)



Nach **AAV 9** aus **Schl36058** (320 mg, 1.28 mmol, 1.0 eq.), KOH (216 mg, 3.85 mmol, 3.0 eq.) in 5.0 mL MeOH. Nachdem die Reaktion gestoppt wurde und mit Ethylacetat extrahiert wurde, wurde die wässrige Phase auf pH = 4 gebracht und diese dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreies MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 205 mg (0.93 mmol, 73 %) des gewünschten Produkts **Schl36062** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 13.07 (s, 1H, COOH), 9.79 (s, 1H, OH), 8.46 (s, 1H, Thiazol-*H*), 7.40-7.30 (m, 3H, Phenyl-*H*), 6.91 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1H, Phenyl-*H*).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 167.4 (1C, Thiazol-C), 162.0 (1C, COOH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 148.0 (1C, Thiazol-C), 133.6 (1C, Thiazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 128.5 (1C, Phenyl-C), 117.8 (1C, Phenyl-C), 117.2 (1C, Phenyl-C), 112.7 (1C, Phenyl-C).

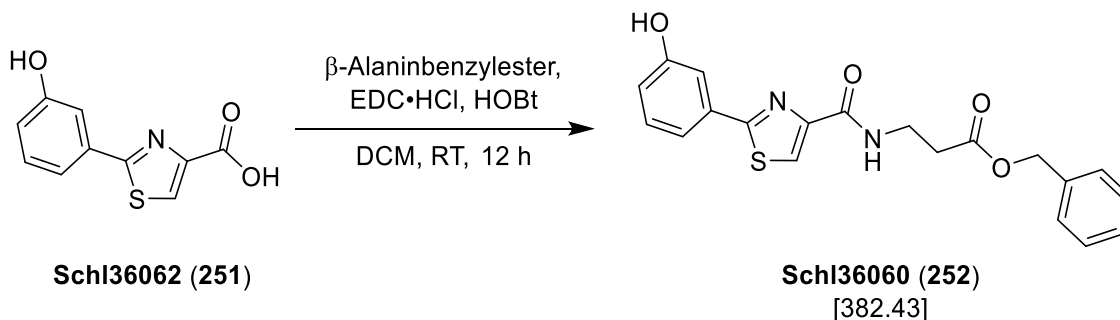
MS (ESI+): *m/z* (%) = 222 (100, [M+H]⁺), 239 (30, [M+NH₄]⁺).

HRMS (ESI+): *m/z* für M+H (C₁₀H₈NO₃S):

ber.: 222.0219

gef.: 222.0219.

Darstellung von Benzyl-3-(2-(3-hydroxyphenyl)thiazol-4-yl-carbamoyl)-propanoat (Schl36060; 252)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36062** (201 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), β -Alaninbenzylester (319 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), NEt_3 (0.4 mL, 2.37 mmol, 3.0 eq.), $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (263 mg, 1.37 mmol, 1.5 eq.), HOBT (185 mg, 1.37 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:1) gereinigt. Es wurden 272 mg (0.71 mmol, 78 %) des gewünschten Produkts **Schl36060** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.32$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 111 °C.

$^1\text{H-NMR}$: ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz), δ [ppm] = 9.80 (s, 1H, OH), 8.53 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 8.26 (s, 1H, Thiazol-H), 7.45-7.27 (m, 8H, 3x Phenyl-H, 5x Benzyl-H), 6.94-6.91 (m, 1H, Phenyl-H), 5.11 (s, 2H, Benzyl- CH_2), 3.60-3.55 (m, 2H, CO-NH- CH_2), 2.69 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, CO-NH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz), δ [ppm] = 171.3 (1C, COOBz), 167.3 (1C, Thiazol- $\underline{\text{C}}$), 160.4 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 150.4 (1C, Thiazol- $\underline{\text{C}}$), 136.0 (1C, Benzyl- $\underline{\text{C}}$), 133.6 (1C, Thiazol- $\underline{\text{C}}$), 130.3 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 128.3 (2C, Benzyl- $\underline{\text{C}}$), 127.9 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 127.9 (2C, Benzyl- $\underline{\text{C}}$), 123.8 (1C, Benzyl- $\underline{\text{C}}$), 117.8 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 117.3 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 112.9 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 65.6 (1C, Benzyl- $\underline{\text{CH}_2}$), 35.0 (1C, CO-NH- $\underline{\text{CH}_2}$), 33.8 (1C, CO-NH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3391 (w), 3150 (w), 3120 (w), 1720 (vs), 1643 (s), 1595 (s), 1552 (s), 1490 (m), 1470 (m), 1448 (s), 1416 (vs), 1394 (m),

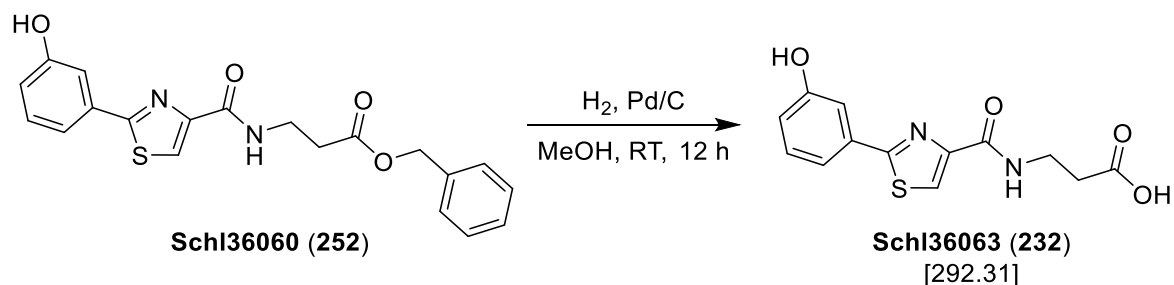
1370 (m), 1321 (m), 1277 (s), 1241 (s), 1208 (m), 1182 (vs), 1154 (s), 1121 (m), 1078 (w), 1041 (w), 1027 (m), 987 (m), 938 (m), 892 (s), 864 (w), 841 (s), 769 (s), 730 (vs), 693 (s), 683 (s), 639 (w), 607 (s), 588 (vs), 544 (m), 526 (m), 475 (w), 451 (m), 441 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 383 (100, [M+H]⁺), 400 (90, [M+NH₄]⁺), 404 (30, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₀H₁₉N₂O₄S):

ber.: 383.1060

gef.: 383.1064.

Darstellung von 3-(2-(3-Hydroxyphenyl)thiazol-4-yl-carbamoyl)propansäure (Schl36063; 232)

Nach **AAV 6; Methode B** aus **Schl36060** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) und Pd/C (3.00 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) in MeOH (12 mL). Das Rohprodukt wurde aus EtOAc/Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 41 mg (0.14 mmol, 54 %) des gewünschten Produkts **Schl36063** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 174 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 12.15 (s, 1H, COOH), 9.79 (s, 1H, OH), 8.46 (t, ³J = 5.7 Hz, 1H, NH), 8.26 (s, 1H, Thiazol-H), 7.45-7.42 (m, 2H, 2x Phenyl-H), 7.32 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Phenyl-H), 6.93-6.91 (m, 1H, Phenyl-H), 3.53-3.49 (m, 2H, CO-NH-CH₂), 2.55 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 173.0 (1C, COOH), 167.3 (1C, Thiazol-C), 160.3 (1C, CO-NH), 157.9 (1C, Phenyl-C), 150.5 (1C, Thiazol-C), 133.6 (1C, Thiazol-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 123.7 (1C, Phenyl-C), 117.8 (1C, Phenyl-C), 117.2 (1C, Phenyl-C), 112.9 (1C, Phenyl-C), 34.9 (1C, CO-NH-CH₂), 33.8 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3402 (w), 3338 (m), 3087 (m), 2490 (w), 1702 (s), 1619 (s), 1592 (s), 1548 (vs), 1482 (m), 1446 (vs), 1410 (m), 1361 (w), 1332 (w), 1279 (m), 1264 (vs), 1250 (s), 1209 (s), 1160 (m), 1135 (w), 1080 (m), 1040 (w), 1027 (w), 992 (m), 967 (m), 942 (m), 889 (m), 878 (m), 845 (s), 820 (m), 773 (m), 761 (s), 684 (s), 669 (m), 612 (s), 590 (vs), 539 (m), 525 (s), 467 (m), 440 (w), 417 (m).

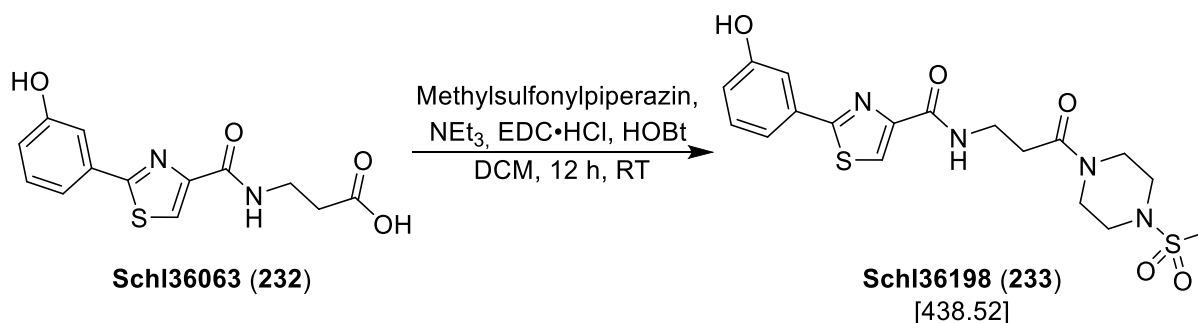
MS (ESI+): m/z (%) = 293 (60, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₃H₁₃N₂O₄S):

ber.: 293.0591

gef.: 293.0587.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)thiazol-5-carbamid (Schl36198; 233)



Nach **AAV 4** aus **Schl36063** (150 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.), Methylsulfonylpiperazin (84.0 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.), NEt₃ (0.21 mL, 1.53 mmol, 3.0 eq.), HOBT (104 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (147 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 60:1 → 50:1) gereinigt. Es wurden 126 mg (0.29 mmol, 57 %) des gewünschten Produkts **Schl36198** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.14$ (DCM:MeOH 60:1).

Smp.: 188 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.86 (s, 1H, OH), 8.45 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 8.26 (s, 1H, Thiazol-CH), 7.43-7.42 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.23 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-H), 6.92 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.57-3.51 (m, 6H, CO-N-CH₂-CH₂, CO-NH-CH₂), 3.17-3.04 (m, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.85 (s, 3H, CH₃), 2.66 (t, 2H, $^3J = 6.9$ Hz, CO-NH-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.5 (1C, CO-Piperazin), 167.4 (1C, Thiazol-C), 160.3 (1C, CO-NH), 158.3 (1C, Phenyl-C), 150.5 (1C, Thiazol-C), 133.3 (1C, Thiazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 123.9 (1C, Phenyl-C), 117.9 (1C, Phenyl-C), 117.2 (1C, Phenyl-C), 112.8 (1C, Phenyl-C), 45.5 (1C, Piperazin-C), 45.2 (1C, Piperazin-C), 44.4 (1C, Piperazin-C), 40.5 (1C, Piperazin-C), 35.2 (1C, CO-NH-CH₂), 34.0 (1C, CH₃), 32.6 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

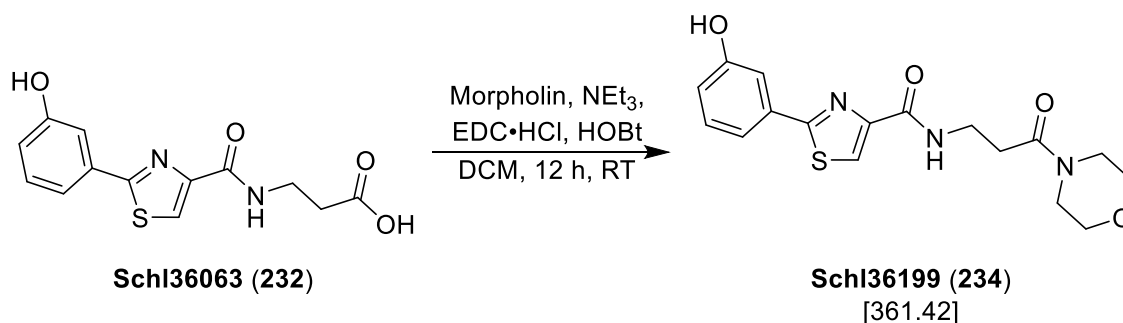
IR: ν [cm⁻¹] = 3334 (w), 3300 (w), 3261 (w), 3214 (w), 3189 (w), 3118 (w), 3001 (w), 2923 (w), 2858 (w), 1646 (vs), 1583 (m), 1542 (m), 1507 (w), 1474 (m), 1447 (m), 1363 (w), 1337 (m), 1319 (m), 1277 (m), 1235 (m), 1147 (vs), 1117 (m), 1081 (w), 1057 (w), 959 (m), 863 (w), 847 (w), 776 (s), 687 (m), 653 (w), 593 (w), 554 (w), 518 (vs), 475 (w), 454 (w), 419 (w), 407 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 439 (60, [M+H]⁺), 461 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₈H₂₃N₄O₅S₂):

ber.: 439.1104

gef.: 439.1112.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-morpholino-3-oxopropyl)thiazol-5-carboxamid (Schl36199; 234)

Nach **AAV 4** aus **Schl36063** (150 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.1 mL, 0.77 mmol, 1.5 eq.), NEt₃ (0.21 mL, 1.53 mmol, 3.0 eq.), HOBT (104 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (147 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 60:1 → 50:1) gereinigt. Es wurden 99.0 mg (0.27 mmol, 53 %) des gewünschten Produkts **Schl36199** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (DCM:MeOH 60:1).

Smp.: 128 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.81 (s, 1H, OH), 8.43 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 8.26 (s, 1H, Thiazol-CH), 7.44-7.42 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.33 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Phenyl-H), 6.93 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.56-3.50 (m, 6H, Morpholin-CH₂, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 3.46-3.45 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.63 (t, 2H, $^3J = 7.3$ Hz, CO-NH-CH₂-CH₂-CO).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.5 (1C, CO-Piperazin), 167.3 (1C, Thiazol-C), 160.3 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 150.5 (1C, Thiazol-C), 133.6 (1C, Thiazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 123.9 (1C, Phenyl-C), 117.9 (1C, Phenyl-C), 117.3 (1C, Phenyl-C), 112.9 (1C, Phenyl-C), 66.0 (2C, Morpholin-C), 45.3 (1C, Morpholin-C), 41.4 (1C, Morpholin-C), 35.2 (1C, CO-NH-CH₂), 32.4 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3341 (w), 3132 (w), 3085 (w), 2964 (w), 2858 (w), 1651 (m), 1629 (vs), 1584 (m), 1541 (s), 1505 (m), 1473 (m), 1449 (m), 1420 (m), 1355 (m), 1302 (m), 1280 (m), 1264 (m), 1234 (s), 1186 (m), 1114 (m), 1082 (m), 1070 (m), 1043 (w), 1019 (w), 996 (m), 966 (w), 941 (m), 877 (w), 843 (m), 803 (w), 788 (w), 774 (m), 738 (m), 702 (m), 682 (s), 655 (m), 621 (w), 584 (m), 522 (w), 489 (w), 477 (w), 433 (w).

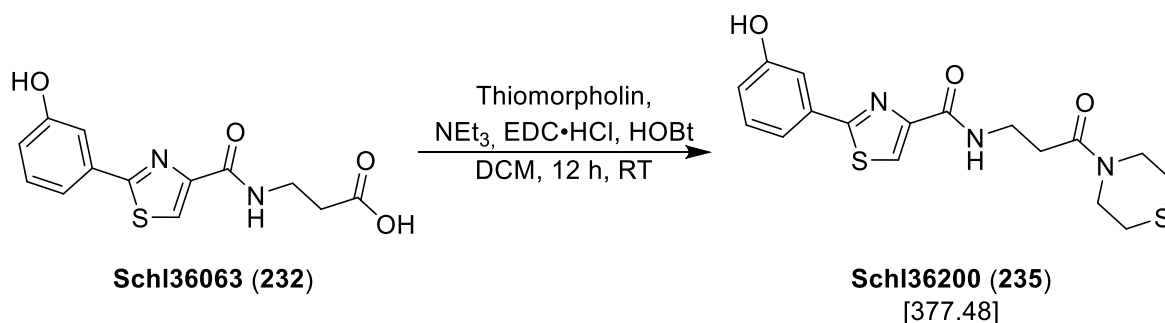
MS (ESI+): m/z (%) = 362 (27, [M+H]⁺), 384 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₂₀N₃O₄S):

ber.: 362.1169

gef.: 362.1180.

Darstellung von 2-(3-Hydroxyphenyl)-N-(3-oxo-3-thiomorpholinopropyl)thiazol-5-carbamid (Schl36200; 235)



Nach **AAV 4** aus **Schl36063** (150 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.1 mL, 0.77 mmol, 1.5 eq.), NEt₃ (0.21 mL, 1.53 mmol, 3.0 eq.), HOBT (104 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.) und EDC·HCl (147 mg, 0.77 mmol, 1.5 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:MeOH 50:1) gereinigt. Es wurden 150 mg (0.40 mmol, 78 %) des gewünschten Produkts **Schl36200** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (DCM:MeOH 50:1).

Smp.: 121 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.81 (s, 1H, OH), 8.42 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 8.26 (s, 1H, Thiazol-CH), 7.44-7.42 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.33 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Phenyl-H), 6.92 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, Phenyl-H), 3.74-3.69 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 3.52 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 2.65-2.62 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.55-2.53 (m, CO-NH-CH₂-CH₂-CO).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 169.3 (1C, CO-Piperazin), 167.4 (1C, Thiazol-C), 160.3 (1C, CO-NH), 158.0 (1C, Phenyl-C), 150.5 (1C, Thiazol-C), 133.6 (1C, Thiazol-C), 130.4 (1C, Phenyl-C), 123.8 (1C, Phenyl-C), 117.9 (1C, Phenyl-C), 117.3 (1C, Phenyl-C), 112.9 (1C, Phenyl-C), 47.6 (1C, Thiomorpholin-C), 43.5 (1C, Thiomorpholin-C), 35.3 (1C, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 32.7

(1C, CO-NH-CH₂-CH₂-CO), 27.0 (1C, Thiomorpholin-C), 26.6 (1C, Thiomorpholin-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3257 (w), 2187 (w), 1625 (vs), 1582 (s), 1541 (vs), 1508 (w), 1446 (vs), 1420 (s), 1362 (m), 1312 (m), 1279 (m), 1247 (m), 1217 (m), 1189 (vs), 1079 (w), 1008 (w), 953 (m), 861 (w), 843 (w), 781 (m), 751 (w), 686 (m), 652 (w), 636 (w), 592 (m), 578 (w), 528 (w), 503 (w), 494 (m), 484 (w), 473 (w), 461 (w), 450 (w), 432 (w), 421 (m), 414 (w).

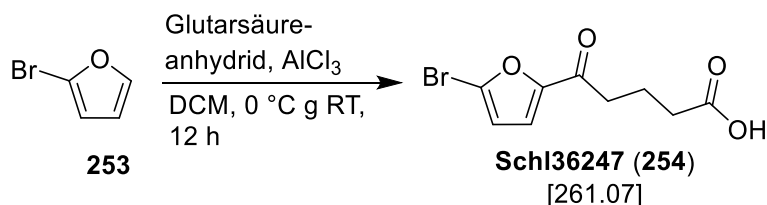
MS (ESI+): m/z (%) = 378 (19, [M+H]⁺), 400 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₂₀N₃O₃S₂):

ber.: 378.0941

gef.: 378.0955.

Darstellung von 5-(5-Bromfuran-2-yl)-5-oxopentansäure (Schl36247; 254)



Nach **AAV2** aus **253** (1.00 g, 6.80 mmol, 1.0 eq.), Glutarsäureanhydrid (0.78 g, 6.80 mmol, 1.0 eq.), AlCl₃ (2.00 g, 14.97 mmol, 2.2 eq.) in trockenem DCM (30 mL). Die organische Phase wurde nicht, wie in **AAV2** beschrieben, mit 1M NaOH extrahiert, sondern über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure) an Kieselgel gereinigt. Es wurden 437 mg (1.67 mmol, 25 %) des gewünschten Produkts **Schl36247** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.06 (s, 1H, COOH), 7.47 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 6.85 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 2.82 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.27 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.79 (quin, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 186.9 (1C, CO), 174.0 (1C, COOH), 153.6 (1C, Furan-C), 128.3 (1C, Furan-CH), 120.4 (1C, Furan-CH), 114.6 (1C, O-C-Br), 36.4 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 32.7 (1C, CO-CH₂), 19.0 (1C, CO-CH₂-CH₂).

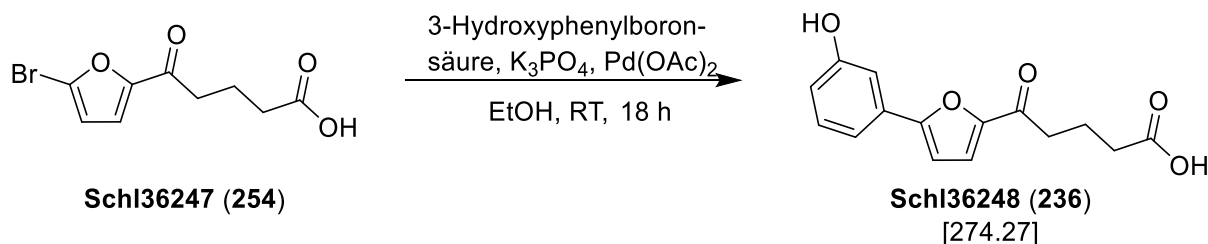
MS (ESI+): m/z (%) = 261 (23, [M+H]⁺), 282 (100, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI-): m/z für M-H (C₉H₉O₄SBr):

ber.: 274.9383

gef.: 274.9374.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)furan-2-yl)-5-oxopentansäure (Schl36248; 236)



Nach **AAV1**, **Methode A** aus **Schl36247** (1.73 g, 6.60 mmol, 1.0 eq.), 3-Hydroxyphenylboronsäure (1.09 g, 7.90 mmol, 1.2 eq.), K_3PO_4 (2.80 g, 13.2 mmol, 2.0 eq.) und Pd(OAc)_2 (30.0 mg, 0.13 mmol, 2.0 mol%) in 9 mL EtOH/ H_2O (2:1). Die wässrige saure Phase wurde anschließend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan:EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1 + 0.1 % Ameisensäure) wurden 942 mg (3.43 mmol, 52 %) des gewünschten Produkts **Schl36248** als brauner Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 145-147 °C

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 12.07 (s, 1H, COOH), 9.69 (s, 1H, OH), 7.51 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 7.29-7.28 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.23 (s, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 6.84-6.79 (m, 1H, Phenyl-CH), 2.90 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH $_2$), 2.31 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CO-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$), 1.84 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH $_2$ -CH $_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 187.8 (1C, CO), 174.2 (1C, COOH), 157.9 (1C, Furan-CH), 156.8 (1C, Phenyl-C), 151.0 (1C, Furan-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 120.4 (1C, Phenyl-C), 116.5 (1C, Phenyl-C), 115.8 (1C, Furan-C), 111.1 (1C, Phenyl-C), 108.3 (1C, Furan-CH), 36.4 (1C, CO-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$), 32.8 (1C, CO-CH $_2$), 19.3 (1C, CO-CH $_2$ -CH $_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3330 (w), 2906 (w), 2558 (w), 1715 (m), 1697 (m), 1646 (s), 1599 (m), 1521 (w), 1475 (m), 1452 (m), 1407 (m), 1388 (w),

1378 (w), 1308 (m), 1287 (m), 1260 (w), 1218 (m), 1204 (s), 1160 (w), 1097 (m), 1068 (w), 1057 (m), 1036 (m), 1004 (m), 994 (m), 952 (s), 927 (m), 906 (m), 870 (m), 853 (w), 784 (vs), 759 (m), 697 (m), 685 (m), 661 (m), 638 (m), 547 (w), 521 (w), 486 (w), 448 (w), 423 (w).

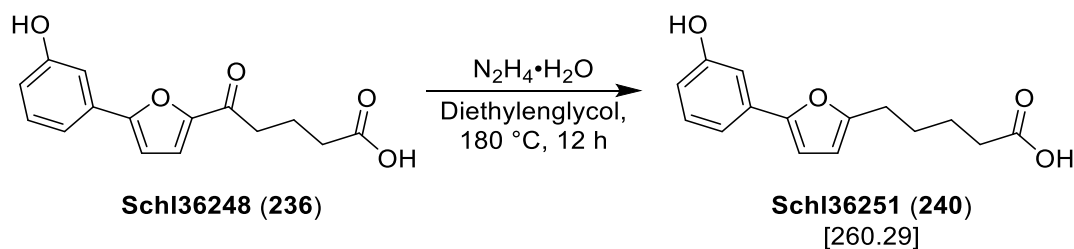
MS (ESI+): m/z (%) = 275 (33, $[M+H]^+$), 297 (100, $[M+Na]^+$).

HR-MS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{15}H_{14}NaO_5$):

ber.: 297.0733

gef.: 297.0731.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)furan-2-yl)pentansäure (Schl36251; 240)



Nach **AAV3** aus **Schl36248** (427 mg, 1.56 mmol, 1.0 eq.), $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (78%, 0.40 mL, 7.97 mmol, 4.0 eq.) und KOH (349 mg, 6.22 mmol, 4.0 eq.) in 2-(2-Hydroxyethoxy)ethanol (10 mL). Die wässrige saure Phase wurde anschließend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure) wurden 297 mg (1.14 mmol, 73 %) des gewünschten Produkts **Schl36251** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.56$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 116 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 11.99 (s, 1H, COOH), 9.44 (s, 1H, OH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.03 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.71 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, Furan-CH), 6.64 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.19 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, Furan-CH), 2.66 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Furanyl- CH_2), 2.26 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$), 1.68-1.53 (m, 4H, Furanyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 174.3 (1C, COOH), 157.6 (1C, Furan-C), 155.3 (1C, Phenyl-C), 151.4 (1C, Furan-C), 135.7 (1C, Phenyl-C), 129.8 (1C, Phenyl-C), 114.1 (1C, Phenyl-C), 114.0 (1C, Phenyl-C), 109.6 (1C, Furan-C), 107.4 (1C, Phenyl-C), 106.3 (1C, Furan-C), 33.3 (1C, CH $_2$ -COOH), 27.1 (1C, Furanyl-CH $_2$), 27.0 (1C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$), 24.0 (1C, Furanyl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3295 (m), 3159 (m), 2946 (w), 2925 (w), 2867 (w), 1706 (vs), 1598 (m), 1555 (m), 1492 (w), 1457 (m), 1412 (m), 1367 (m), 1341 (w), 1313 (w), 1298 (m), 1252 (m), 1241 (m), 1221 (m), 1192 (m), 1170 (m), 1086 (w), 1069 (w), 1038 (w), 1021 (w), 996 (w), 964 (m), 947 (w), 911 (w), 899 (w), 868 (m), 853 (m), 804 (w), 769 (s), 739 (w), 719 (w), 688 (m), 652 (m), 576 (w), 541 (w), 513 (w), 460 (w), 449 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 261 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 278 (50, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 283 (60, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

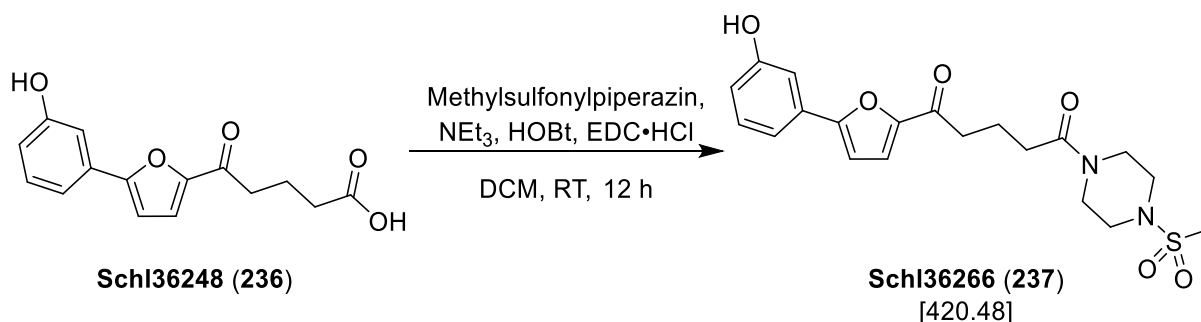
HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$):

ber.: 261.1121 gef.: 261.1118.

m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$):

ber.: 283.0941 gef.: 283.0944.

Darstellung von 1-(5-(3-Hydroxyphenyl)furan-2-yl)-5-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)pentan-1,5-dion (Schl36266; 237)



Nach **AAV 4**, **Methode A** aus **Schl36248** (150 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), Methylsulfonylpiperazin (80.0 mg, 0.55 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (159 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.), HOBt (111 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.23 mL, 1.65 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 116 mg (0.34 mmol, 61 %) des gewünschten Produkts **Schl36266** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.26$ (EtOAc).

Smp.: 157 °C

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.69 (s, 1H, OH), 7.51 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 7.29-7.28 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.24-7.23 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 6.84-6.81 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.56-3.55 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.13-3.06 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.92 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.42 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.89-1.83 (m, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 187.9 (1C, CO), 170.4 (1C, CON), 157.8 (1C, Furan-CH), 156.7 (1C, Phenyl-C), 150.9 (1C, Furan-C), 130.2 (1C, Phenyl-C), 130.1 (1C, Phenyl-C), 120.2 (1C, Phenyl-C), 116.4 (1C, Phenyl-C), 115.7 (1C, Furan-C), 111.1 (1C, Phenyl-C), 108.1 (1C, Furan-CH), 45.5 (1C, Piperazin-CH₂), 45.2 (1C, Piperazin-CH₂), 44.3 (1C, Piperazin-CH₂), 40.5 (1C, Piperazin-CH₂), 36.9 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 34.4 (1C, CH₃), 31.5 (1C, CO-CH₂), 19.5 (1C, CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3135 (w), 3017 (w), 2848 (w), 1668 (s), 1614 (m), 1596 (vs), 1541 (w), 1524 (w), 1508 (w), 1483 (m), 1456 (s), 1449 (m), 1418 (m), 1346 (s), 1324 (s), 1294 (m), 1285 (m), 1247 (m), 1229 (m), 1210 (m), 1174 (vs), 1142 (m), 1115 (w), 1082 (w), 1060 (m), 1036 (m), 1023 (m), 1011 (w), 995 (w), 966 (m), 958 (m), 942 (m), 927 (m), 911 (w), 873 (m), 856 (m), 773 (s), 747 (m), 697 (m), 628 (w), 560 (w), 548 (w), 526 (m), 510 (s), 492 (m), 471 (m), 450 (m), 421 (w).

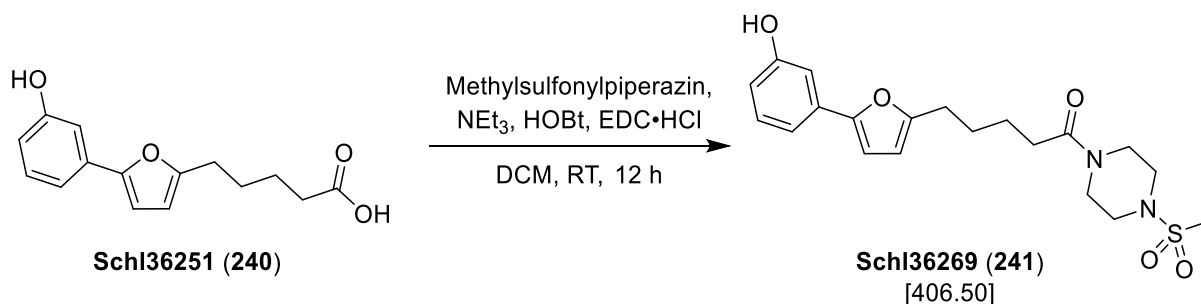
MS (ESI+): m/z (%) = 421 (60, [M+H⁺]), 443 (67, [M+Na]⁺).

HR-MS (ESI+): m/z für M+Na (C₂₀H₂₄N₂NaO₆S):

ber.: 443.1247

gef.: 443.1251.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)furan-2-yl)-1-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)pentan-1-on (Schl36269; 241)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36251** (100 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq.), Methylsulfonylpiperazin (62.0 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq.), EDC·HCl (110 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq.), HOBt (78.0 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.16 mL, 1.15 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 131 mg (0.32 mmol, 84 %) des gewünschten Produkts **Schl36269** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.41$ (EtOAc).

Smp.: 154 °C

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.44 (s, 1H, OH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.72 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, Furan-CH), 6.64 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.19 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, Furanyl-CH), 3.54 (t, $^2J = 5.0$ Hz, 4H, Piperazin-CH₂), 3.10-3.05 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.68 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Furanyl-CH₂), 2.37 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.69-1.55 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.6 (1C, CON), 157.6 (1C, Furan-CH), 155.4 (1C, Phenyl-C), 151.4 (1C, Furan-C), 131.7 (1C, Phenyl-C), 129.8 (1C, Phenyl-C), 114.0 (1C, Phenyl-C), 114.0 (1C, Phenyl-C), 109.6 (1C, Furan-C), 107.3 (1C, Phenyl-C), 106.3 (1C, Furan-CH), 45.5 (1C, Piperazin-CH₂), 45.2 (1C, Piperazin-CH₂), 44.4 (1C, Piperazin-CH₂), 40.4 (1C, Piperazin-CH₂), 34.1 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 31.8 (1C, Furan-

$\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 27.2 (1C, Furan-CH₂- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 27.1 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.2 (1C, Furan-CH₂-CH₂- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

IR: ν [cm⁻¹] = 3134 (w), 3020 (w), 2951 (w), 2937 (w), 2848 (w), 1597 (s), 1552 (w), 1484 (m), 1454 (m), 1416 (w), 1346 (s), 1325 (m), 1313 (m), 1298 (w), 1276 (m), 1252 (w), 1231 (m), 1209 (w), 1174 (vs), 1140 (w), 1115 (w), 1181 (w), 1061 (m), 1015 (m), 964 (m), 951 (m), 941 (m), 910 (m), 868 (m), 855 (w), 772 (vs), 742 (m), 692 (m), 628 (w), 564 (w), 527 (m), 510 (s), 468 (m), 448 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 407 (95, [M+H⁺]), 429 (70, [M+Na]⁺).

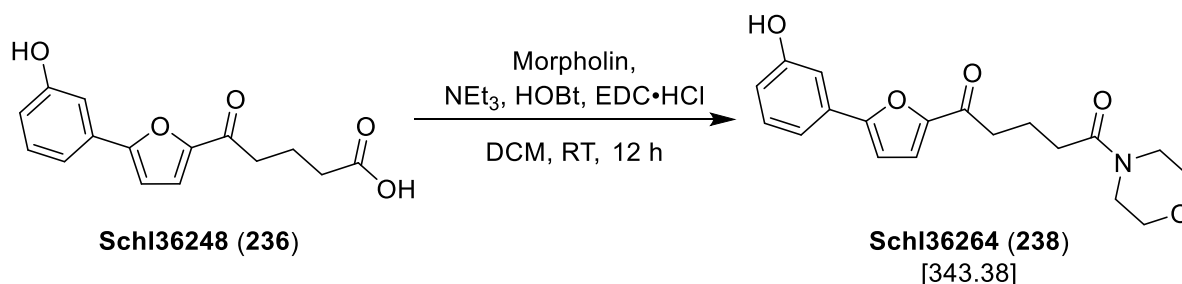
HR-MS (ESI+): m/z für M+H (C₂₀H₂₇N₂O₅S):

ber.: 407.1635 gef.: 407.1642.

m/z für M+Na (C₂₀H₂₆N₂NaO₅S):

ber.: 429.1455 gef.: 429.1461.

Darstellung von 1-(5-(3-Hydroxyphenyl)furan-2-yl)-5-morpholinopentan-1,5-dion-on (Schl36264; 238)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36248** (150 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.07 mL, 0.83 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (159 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.), HOBT (111 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.23 mL, 1.65 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 90.0 mg (0.26 mmol, 47 %) des gewünschten Produkts **Schl36264** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ (DCM:MeOH 10:1).

Smp.: 157-160 °C

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.69 (s, 1H, OH), 7.51 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 7.29-7.28 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.23 (s, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 6.83-6.76 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.55-3.52 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 3.44-3.42 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.91 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.38 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.88-1.78 (m, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 188.0 (1C, CO), 170.5 (1C, CON), 157.9 (1C, Furan-CH), 156.7 (1C, Phenyl-C), 151.0 (1C, Furan-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 130.2 (1C, Phenyl-C), 120.3 (1C, Phenyl-C), 116.5 (1C, Phenyl-C), 115.7 (1C, Furan-C), 111.1 (1C, Phenyl-C), 108.3 (1C, Furan-CH), 66.1 (2C, Morpholin-CH₂), 45.3 (1C, Morpholin-CH₂), 41.4 (1C, Morpholin-CH₂), 37.0 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 31.3 (1C, CO-CH₂), 19.5 (1C, CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3113 (w), 3073 (w), 1671 (s), 1618 (s), 1595 (s), 1526 (m), 1473 (s), 1456 (s), 1448 (s), 1417 (m), 1373 (m), 1366 (m),

1367 (m), 1314 (m), 1295 (m), 1285 (m), 1274 (m), 1248 (m), 1239 (s), 1229 (m), 1211 (s), 1196(m), 1160 (w), 1109 (s), 1187 (m), 1170 (m), 1034 (vs), 1009 (m), 995 (m), 956 (m), 924 (m), 915 (m), 874 (m), 852 (s), 788 (m), 759 (s), 699 (m), 685 (s), 667 (m), 647 (m), 582 (m), 565 (m), 547 (m), 504 (m), 494 (m), 470 (m), 452 (m), 436 (m), 427 (m), 419 (m), 410 (m), 401(m).

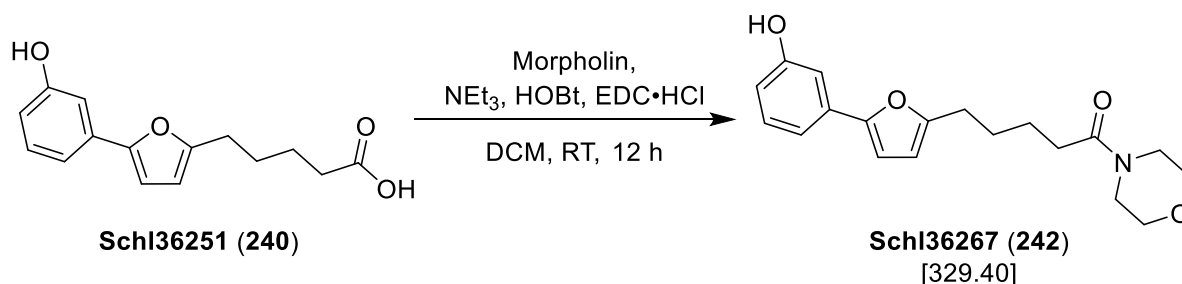
MS (ESI+): m/z (%) = 366 (100, [M+H⁺]).

HR-MS (ESI+): m/z für M+Na (C₁₉H₂₁NNaO₅):

ber.: 366.1312

gef.: 366.1302.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)furan-2-yl)-1-morpholinopentan-1-on (Schl36267; 242)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36251** (100 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.03 mL, 0.58 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (110 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq.), HOBT (78.0 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.16 mL, 1.15 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 38.0 mg (0.12 mmol, 29 %) des gewünschten Produkts **Schl36267** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (EtOAc).

Smp.: 165 °C

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.44 (s, 1H, OH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (dt, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.03-7.05 (m, 1H, Phenyl-CH), 6.71 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, Furan-CH), 6.64 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.19 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, Furan-CH), 3.52 (brs, 4H, Morpholin-CH₂), 3.42-3.41 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.67 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Furan-CH₂), 2.34 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.54 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CON), 157.6 (1C, Furan-CH), 155.4 (1C, Phenyl-C), 151.4 (1C, Furan-C), 131.7 (1C, Phenyl-C), 130.0 (1C, Phenyl-C), 114.0 (1C, Phenyl-C), 113.9 (1C, Phenyl-C), 109.6 (1C, Furan-C), 107.3 (1C, Phenyl-C), 106.3 (1C, Furan-CH), 66.1 (2C, Morpholin-CH₂), 45.4 (1C, Morpholin-CH₂), 41.4 (1C, Morpholin-CH₂), 31.7 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 27.2 (1C, Furan-CH₂), 27.2 (1C, Furan-CH₂-CH₂), 24.1 (1C, Furan-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm^{-1}] = 3186 (w), 2960 (w), 2946 (w), 2867 (w), 1620 (s), 1595 (s), 1555 (m), 1498 (w), 1456 (s), 1418 (m), 1363 (w), 1300 (m), 1271 (w), 1247 (m), 1225 (m), 1208 (m), 1196 (m), 1170 (w), 1110 (s), 1086 (w), 1064 (w), 1042 (w), 1016 (s), 994 (w), 960 (w), 949 (s), 912 (w), 873 (m), 851 (m), 769 (vs), 737 (m), 715 (m), 691 (s), 674 (m), 645 (w), 584 (m), 564 (m), 539 (w), 505 (w), 457 (w), 448 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 330 (100, $[\text{M}+\text{H}^+]$), 352 (20, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

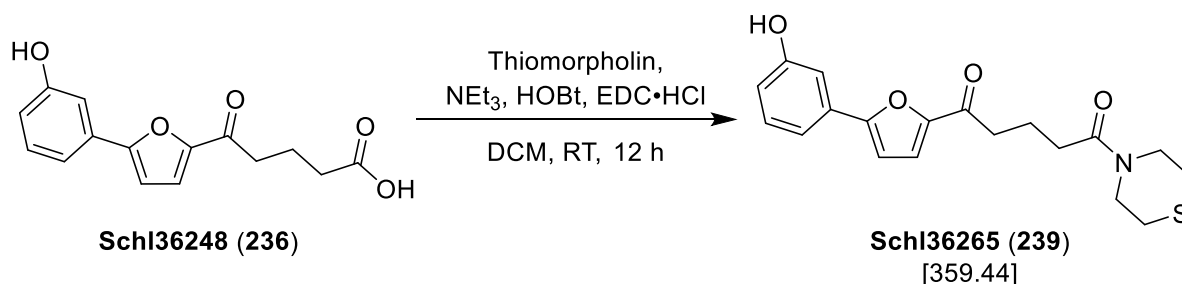
HR-MS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4$):

ber.: 330.1700 gef.: 330.1694.

m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$):

ber.: 352.1519 gef.: 352.1516.

Darstellung von 1-(5-(3-Hydroxyphenyl)furan-2-yl)-5-thiomorpholinopentan-1,5-dion (Schl36265; 239)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36248** (150 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.08 mL, 0.83 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (159 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.), HOBT (111 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.23 mL, 1.65 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 69.0 mg (0.14 mmol, 25 %) des gewünschten Produkts **Schl36265** als beiger Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.50$ (EtOAc).

Smp.: 143 °C

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 9.69 (s, 1H, OH), 7.51 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 7.29-7.28 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.24-7.23 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.11 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Furan-CH), 6.83-6.80 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.73-3.67 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.90 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.61-2.52 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.39 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.88-1.81 (m, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 188.0 (1C, CO), 170.3 (1C, CON), 157.9 (1C, Furan-CH), 156.7 (1C, Phenyl-C), 151.0 (1C, Furan-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 130.2 (1C, Phenyl-C), 120.4 (1C, Phenyl-C), 116.5 (1C, Phenyl-C), 115.7 (1C, Furan-C), 111.1 (1C, Phenyl-C), 108.3 (1C, Furan-CH), 47.6 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 43.6 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 37.0 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 31.6 (1C, CO-CH₂), 27.0 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 26.6 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 19.6 (1C, CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3242 (w), 2961 (w), 2919 (w), 1673 (s), 1619 (s), 1597 (s), 1528 (m), 1487 (m), 1451 (s), 1419 (m), 1371 (m), 1355 (m), 1340 (w), 1296 (m), 1249 (m), 1235 (m), 1223 (s), 1209 (s), 1192 (s), 1174 (m), 1086 (m), 1063 (m), 1034 (s), 1023 (s), 1007 (m), 995 (m), 955 (s), 927 (w), 911 (w), 876 (s), 855 (m), 801 (w), 780 (s), 757 (s), 695 (s), 669 (m), 590 (w), 677 (m), 545 (m), 524(m), 489 (m), 474 (m), 464 (m), 450 (m), 436 (m), 424 (m), 416 (w), 404 (m).

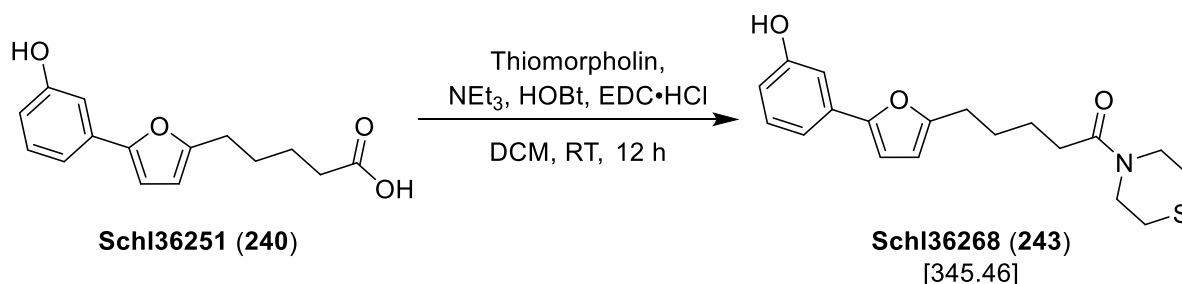
MS (ESI+): m/z (%) = 360 (100, [M+H⁺]), 382 (80, [M+Na]⁺).

HR-MS (ESI+): m/z für M+Na (C₁₉H₂₁NNaO₄S):

ber.: 382.1083

gef.: 382.1093.

Darstellung von 5-(5-(3-Hydroxyphenyl)furan-2-yl)-1-thiomorpholinpentan-1-on (Schl36268; 243)



Nach **AAV 4, Methode A** aus **Schl36251** (100 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.06 mL, 0.58 mmol, 1.5 eq.), EDC·HCl (110 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq.), HOBT (78.0 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.16 mL, 1.15 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:EtOAc 1:1). Es wurden 39.0 mg (0.11 mmol, 29 %) des gewünschten Produkts **Schl36268** als hellgelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.37$ (EtOAc).

Smp.: 159-165 °C

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.44 (s, 1H, OH), 7.17 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.06 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.02 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.71 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, Furan-CH), 6.64 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.19 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, Furan-CH), 3.68 (brs, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.67 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Furan-CH₂), 2.58-2.53 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.34 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.53 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.5 (1C, CON), 157.6 (1C, Furan-CH), 155.4 (1C, Phenyl-C), 151.4 (1C, Furan-C), 131.7 (1C, Phenyl-C), 129.8 (1C, Phenyl-C), 114.0 (1C, Phenyl-C), 114.0 (1C, Phenyl-C), 109.6 (1C, Furan-C), 107.3 (1C, Phenyl-C), 106.3 (1C, Furan-CH), 47.6 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 43.5 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 32.0 (1C, Thiomorpholin-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 27.2 (1C, Furan-CH₂), 27.2 (1C, Furan-CH₂-

$\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 27.0 (1C, Thiomorpholin- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 26.5 (1C, Thiomorpholin- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 24.2 (1C, Furan- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3225 (m), 2945(w), 2920 (w), 2866 (w), 1620 (vs), 1597 (s), 1554 (m), 1497 (w), 1455 (s), 1418 (m), 1371 (m), 1337 (w), 1301 (m), 1284 (m), 1248 (m), 1238 (m), 1224 (m), 1208(m), 1194(m), 1169(m), 1110 (w), 1085 (w), 1065(w), 1041 (w), 1016 (m), 994 (w), 961 (m), 950 (m), 913 (w), 872 (m), 853 (m), 770 (s), 737 (m), 690 (s), 672 (m), 629 (w), 578 (m), 531 (m), 474 (w), 449 (m), 423 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 346 (100, $[\text{M}+\text{H}^+]$), 368 (30, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

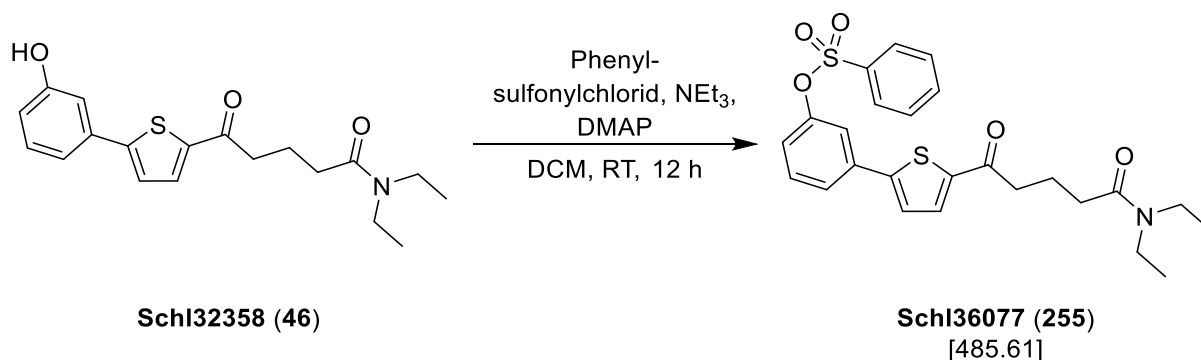
HR-MS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3\text{S}$):

ber.: 368.1291

gef.: 368.1285.

6.10. Derivatisierung der phenolischen Hydroxygruppe

Darstellung von O-[3-(5-(5-(Diethylamino)-5-oxopentanoyl)thiophen-2-yl)-phenyl]benzensulfonat (Schl36077; 255)



Nach **AAV13** aus **Schl32358** (140 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.), Phenylsulfonylchlorid (0.10 mL, 0.82 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.29 mL, 2.05 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (4.89 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) in DCM (4 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:1 → 1:3) gereinigt. Es wurden 127 mg (0.26 mmol, 63 %) des gewünschten Produkts **Schl36077** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 99 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.94-7.90 (m, 3H, 1x Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.83 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.72-7.67 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.59 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.48 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.35 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.08 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.29-3.24 (m, 4H, CO-N-CH₂), 2.99 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.36 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.85 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂), 1.08 (t, $^3J = 7.1$ Hz, N-CH₂-CH₃), 1.00 (t, $^3J = 7.1$ Hz, N-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 193.1 (1C, Thiophen-C=O), 170.5 (1C, C=O-NEt₂), 149.5 (1C, Phenyl-C), 148.8 (1C, Thiophen-C), 143.3 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Phenyl-C), 134.5 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Phenyl-C), 134.0 (1C, Phenyl-C), 131.1

(1C, Phenyl-C), 129.9 (2C, Phenyl-C), 128.4 (2C, Phenyl-C), 126.1 (1C, Thiophen-C), 125.1 (1C, Phenyl-C), 122.5 (1C, Phenyl-C), 119.5 (1C, Phenyl-C), 41.2 (1C, N-CH₂), 40.0 (1C, N-CH₂), 37.6 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 31.2 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.2 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂), 14.2 (1C, N-CH₂-CH₃), 13.1 (1C, N-CH₂-CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 2967 (w), 2926 (w), 1651 (s), 1632 (vs), 1605 (w), 1576 (m), 1475 (w), 1450 (s), 1429 (m), 1371 (vs), 1339 (w), 1310 (m), 1282 (m), 1253 (m), 1225 (w), 1195 (vs), 1181 (s), 1140 (s), 1091 (m), 1070 (m), 1048 (w), 999 (m), 932 (m), 919 (w), 907 (w), 881 (s), 825 (m), 801 (s), 766 (s), 750 (vs), 715 (m), 696 (w), 685 (s), 655 (w), 639 (w), 575 (vs), 559 (vs), 540 (m), 502 (w), 478 (w), 448 (m), 412 (w), 400 (w).

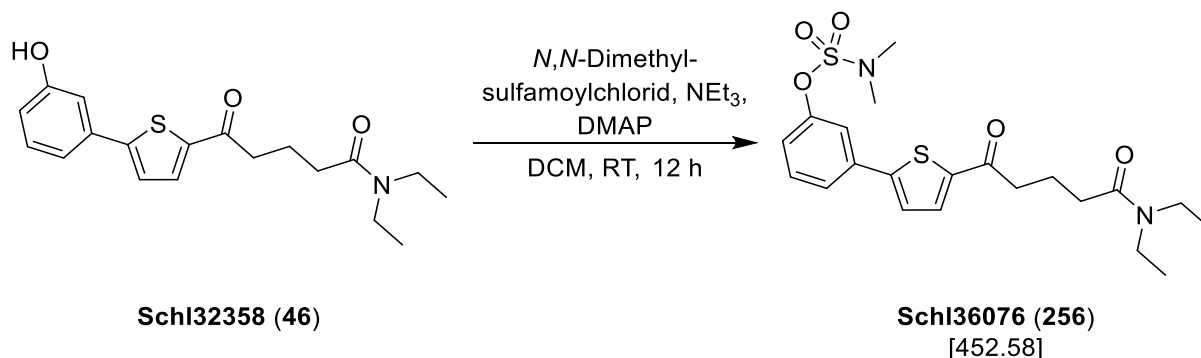
MS (ESI+): m/z (%) = 486 (60, [M+H]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₈NO₅S₂):

ber.: 486.1403

gef.: 486.1410.

Darstellung von [3-(5-(5-(Diethylamino)-5-oxopentanoyl)thiophen-2-yl)phenyl]-*N,N*-dimethylsulfamat (Schl36076; 256)



Nach **AAV13** aus **Schl32358** (140 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.), *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (0.09 mL, 0.82 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.29 mL, 2.05 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (4.89 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) in DCM (4 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:1 → 1:3) gereinigt. Es wurden 154 mg (0.34 mmol, 83 %) des gewünschten Produkts **Schl36076** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.09$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

Smp.: 91 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.97 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.76-7.74 (m, 2H, 1x Thiophen-CH, Phenyl-CH), 7.68 (t, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.57 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.37 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.29-3.24 (m, 4H, CO-N-CH₂), 3.00 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.95 (s, 6H, N-CH₃), 2.36 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.86 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂), 1.09 (t, $^3J = 7.1$ Hz, N-CH₂-CH₃), 1.01 (t, $^3J = 7.1$ Hz, N-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 193.1 (1C, Thiophen-C=O), 170.5 (1C, C=O-NEt₂), 150.4 (1C, Phenyl-C), 149.1 (1C, Thiophen-C), 143.2 (1C, Thiophen-C), 134.6 (1C, Phenyl-C), 134.4 (1C, Thiophen-C), 131.1 (1C, Phenyl-C), 126.2 (1C, Thiophen-C), 124.6 (1C, Phenyl-C), 122.3 (1C, Phenyl-C), 119.1 (1C, Phenyl-C), 41.2 (1C, N-CH₂), 40.2 (1C, N-CH₂), 38.4 (2C, N-CH₃),

37.6 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 31.2 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 20.2 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂), 14.2 (1C, N-CH₂-CH₃), 13.1 (1C, N-CH₂-CH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3099 (w), 2969 (w), 2929 (w), 1645 (vs), 1633 (vs), 1603 (m), 1574 (m), 1534 (w), 1475 (w), 1448 (s), 1423 (m), 1361 (vs), 1311 (m), 1282 (m), 1263 (m), 1219 (m), 1201 (m), 1181 (s), 1138 (s), 1089 (m), 1051 (w), 997 (w), 968 (m), 933 (m), 906 (w), 870 (vs), 826 (w), 805 (w), 792 (m), 758 (vs), 683 (s), 635 (m), 584 (w), 558 (s), 532 (m), 501 (m), 489 (m), 469 (w), 454 (m), 435 (m), 403 (w).

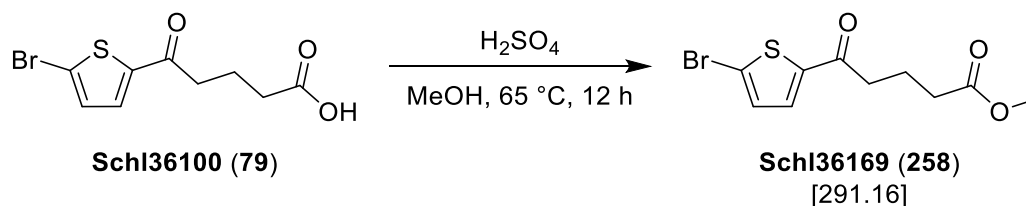
MS (ESI+): m/z (%) = 453 (100, [M+H]⁺), 475 (30, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₁H₂₉N₂O₅S₂):

ber.: 453.1512

gef.: 453.1518.

Darstellung von Methyl-5-(5-bromthiophen-2-yl)-5-oxopentanoat (**Schl36169**; 258)



Nach der Vorschrift von Mäder^[194] wurde die Carbonsäure **Schl36100** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (5 mL) gelöst und drei Tropfen konz. H₂SO₄ hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht auf 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 5:1) gereinigt. Es wurden 205 mg (0.70 mmol, 97 %) des gewünschten Produkts **Schl36169** als gelber Feststoff erhalten.

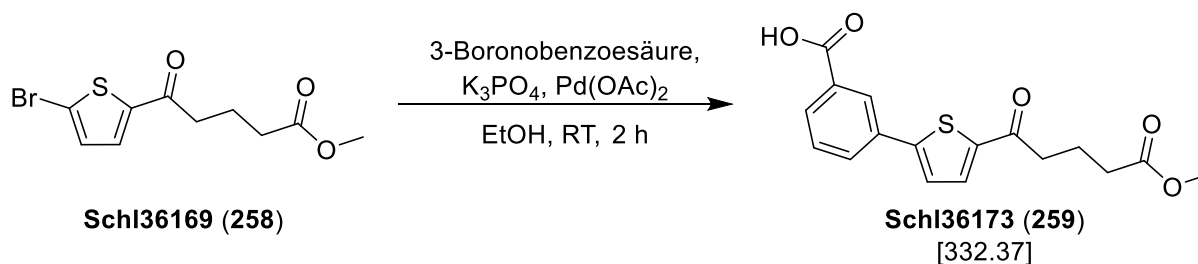
DC: $R_f = 0.23$ (Cyclohexan:EtOAc 5:1).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.78 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.39 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 3.59 (s, 3H, CH₃), 2.96 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.38 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.84 (quin, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.0 (1C, CO), 173.0 (1C, COOMe), 145.4 (1C, Thiophen-C), 134.0 (1C, Thiophen-CH), 132.4 (1C, Thiophen-CH), 121.6 (1C, Thiophen-C), 51.3 (1C, CH₃), 36.8 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 32.4 (1C, CO-CH₂), 19.3 (1C, CO-CH₂-CH₂).

MS (ESI⁺): m/z (%) = 291 (100, [M+H]⁺), 308 (10, [M+NH₄]⁺).

Darstellung von 3-(5-(5-Methoxy-5-oxopentanoyl)thiophen-2-yl)benzoesäure (Schl36173; 259)



Nach **AAV1**, **Methode A** aus **Schl36169** (500 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq.), 3-Boronobenzoessäure (284 mg, 2.06 mmol, 1.2 eq.), K_3PO_4 (726 mg, 3.42 mmol, 2.0 eq.) und $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0.03 mmol, 2.0 mol%) in 10 mL EtOH. Durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure) wurden 222 mg (0.67 mmol, 39 %) des gewünschten Produkts **Schl36173** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure).

1H -NMR: (DMSO- D_6 , 400 MHz), δ [ppm] = 8.23 (s, 1H, Benzoessäure-CH), 7.93-7.90 (m, 2H, Thiophen-CH, Benzoessäure-CH), 7.71 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Benzoessäure-CH), 7.61 (d, $^3J = 3.9$ Hz, Thiophen-CH), 7.38 (t, $^3J = 7.7$ Hz, Benzoessäure-CH), 3.60 (s, 3H, CH_3), 3.00 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO- CH_2), 2.40 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CO- CH_2 - CH_2 - CH_2), 1.88 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO- CH_2 - CH_2).

^{13}C -NMR: (DMSO- D_6 , 100 MHz), δ [ppm] = 192.3 (1C, \underline{CO}), 173.0 (1C, \underline{COOMe}), 168.8 (1C, \underline{COOH}), 152.0 (1C, Thiophen- \underline{C}), 141.9 (1C, Thiophen- \underline{C}), 141.6 (1C, Phenyl- \underline{C}), 134.4 (1C, Thiophen- \underline{C}), 131.5 (1C, Phenyl- \underline{C}), 129.9 (1C, Phenyl- \underline{C}), 128.5 (1C, Phenyl- \underline{C}), 126.5 (1C, Phenyl- \underline{C}), 126.2 (1C, Phenyl- \underline{C}), 124.5 (1C, Thiophen- \underline{C}), 51.2 (1C, $\underline{CH_3}$), 37.0 (1C, $\underline{CH_2-COOMe}$), 32.5 (1C, Thiophenyl-CO- $\underline{CH_2}$), 19.5 (1C, $\underline{CH_2-CH_2-COOMe}$).

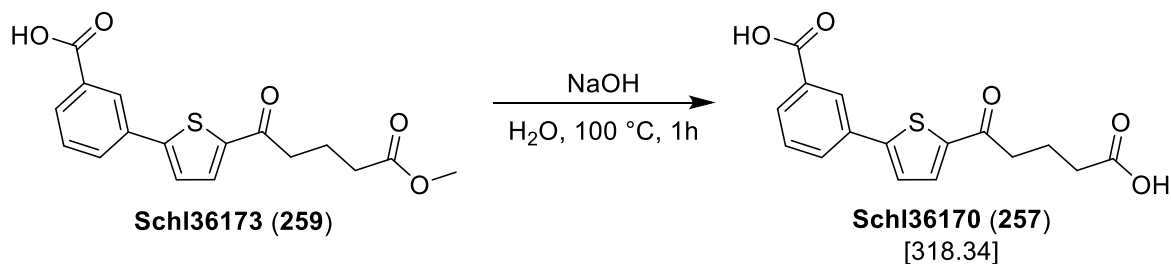
MS (ESI-): m/z (%) = 331 (100, $[M-H^+]$).

HR-MS (ESI-): m/z für M-H ($C_{17}H_{15}O_5S$):

ber.: 331.0646

gef.: 331.0635.

Darstellung von 3-(5-(4-Carboxybutanoyl)thiophen-2-yl)benzoesäure (Schl36170; 257)



Nach **AAV7, Methode B** aus **Schl36173** (240 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.) und 2M NaOH (1.5 mL) in EtOH (1.5 mL). Es wurden 133 mg (0.42 mmol, 58 %) des gewünschten Produkts **Schl36170** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 270 °C (zers.).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 12.59 (s, 2H, COOH), 8.19 (s, 1H, Benzoessäure-CH), 7.99-7.92 (m, 3H, Thiophen-CH, 2x Benzoessäure-CH), 7.69 (brs, 1H, Thiophen-CH), 7.56 (t, ³J = 6.4 Hz, Benzoessäure-CH), 2.97 (brs, 2H, CO-CH₂), 2.27 (brs, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.81 (brs, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.8 (1C, CO), 174.2 (1C, Aryl-COOH), 166.8 (1C, COOH), 149.9 (1C, Thiophen-C), 143.0 (1C, Thiophen-C), 134.5 (1C, Thiophen-C), 133.1 (1C, Phenyl-C), 131.9 (1C, Phenyl-C), 130.3 (1C, Phenyl-C), 129.9 (1C, Phenyl-C), 126.4 (1C, Phenyl-C), 125.9 (1C, Thiophen-C), 114.3 (1C, Phenyl-C), 37.3 (1C, CH₂-COOH), 32.8 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 19.6 (1C, CH₂-CH₂-COOH).

IR: ν [cm⁻¹] = 2961 (w), 2902 (w), 2579 (w), 1687 (vs), 1645 (vs), 1604 (w), 1456 (w), 1432 (m), 1410 (m), 1288 (s), 1251 (m), 1232 (m), 1216 (m), 1195 (s), 1086 (w), 1063 (w), 937 (m), 899 (m), 814 (s), 753 (s), 720 (m), 678 (m), 661 (m), 558 (w), 491 (m), 419 (m).

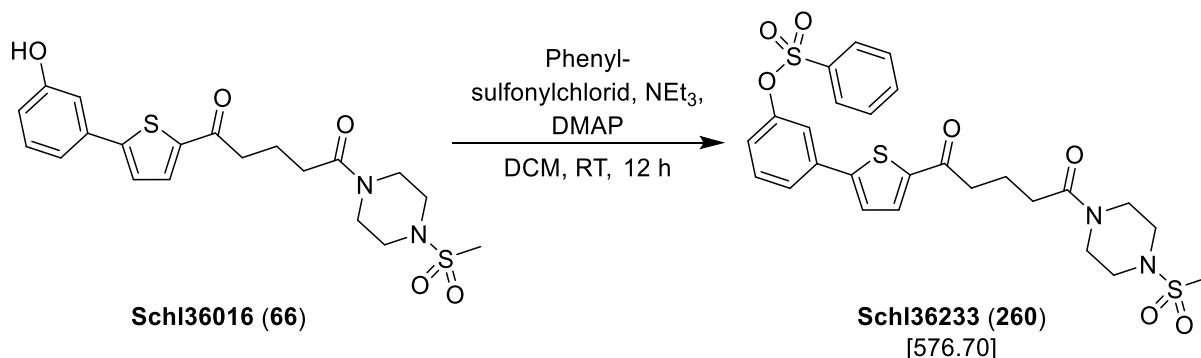
MS (ESI-): m/z (%) = 317 (30, $[M-H]^+$).

HR-MS (ESI-): m/z für M-H ($C_{16}H_{13}O_5S$):

ber.: 317.0489

gef.: 317.0485.

Darstellung von O-[3-(5-(5-(4-(Methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-5-oxopentanoyl)-thiophen-2-yl)phenyl]benzensulfonat (Schl36233; 260)



Nach **AAV13** aus **Schl36016** (197 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.), Phenylsulfonylchlorid (0.12 mL, 0.90 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.31 mL, 2.25 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (6.00 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) in DCM (4 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt. Es wurden 231 mg (0.40 mmol, 89 %) des gewünschten Produkts **Schl36233** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.18$ (EtOAc).

Smp.: 110 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.94-7.92 (m, 2H, Thiophen-CH, Phenyl-CH), 7.90 (t, $^4J = 1.4$ Hz, 1H Phenyl-CH), 7.84 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.73-7.67 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.60 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.48 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.36-7.35 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.08 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.56 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 3.12-3.08 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.01 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.88 (s, 3H, CH₃), 2.42 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.90-1.82 (m, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.9 (1C, Thiophen-C=O), 170.4 (1C, C=O-Piperazin), 149.5 (1C, Phenyl-C), 148.8 (1C, Thiophen-C), 143.3 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Phenyl-C), 134.5 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Phenyl-C), 134.0 (1C, Phenyl-C), 131.1 (1C, Phenyl-C), 129.9 (2C, Phenyl-C), 128.4

(2C, Phenyl-C), 126.1 (1C, Thiophen-C), 125.1 (1C, Phenyl-C), 122.5 (1C, Phenyl-C), 119.5 (1C, Phenyl-C), 45.6 (1C, Piperazin-CH₂), 45.2 (1C, Piperazin-CH₂), 44.4 (1C, Piperazin-CH₂), 42.9 (1C, Piperazin-CH₂), 37.5 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 34.0 (1C, CH₃), 31.5 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 19.8 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2908 (w), 2859 (w), 1643 (vs), 1606 (w), 1577 (w), 1535 (w), 1452 (m), 1420 (m), 1323 (m), 1280 (m), 1263 (m), 1235 (w), 1220 (m), 1191 (m), 1176 (w), 1157 (s), 1140 (s), 1116 (m), 1089 (m), 1072 (m), 1017 (m), 1001 (m), 957 (m), 940 (m), 911 (m), 879 (m), 870 (m), 816 (m), 803 (m), 774 (s), 751 (s), 718 (m), 682 (s), 641 (m), 596 (m), 584 (s), 555 (s), 536 (w), 519 (m), 501 (m), 471 (w), 444 (m), 409 (w).

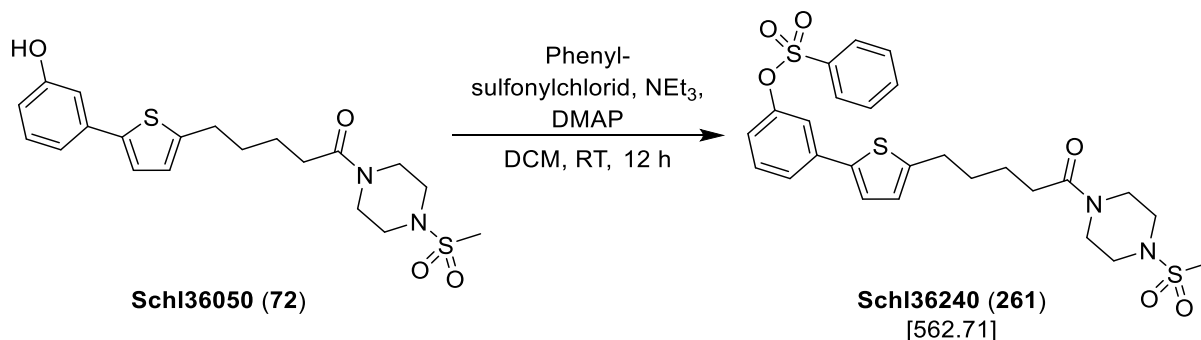
MS (ESI+): m/z (%) = 577 (10, [M+H]⁺), 599 (5, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₆H₂₉N₂O₇S₃):

ber.: 577.1131

gef.: 577.1140.

Darstellung von O-[3-(5-(5-(4-(Methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-5-oxopentyl)-thiophen-2-yl)phenyl]benzensulfonat (Schl36240; 261)



Nach **AAV13** aus **Schl36050** (150 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.), Phenylsulfonylchlorid (0.09 mL, 0.70 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.24 mL, 1.50 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (5.00 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) in DCM (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt. Es wurden 135 mg (0.24 mmol, 69 %) des gewünschten Produkts **Schl36240** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (EtOAc).

Smp.: 135 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.91-7.89 (m, 2H, 2x Phenyl-CH), 7.83 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.69 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.52 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.38 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.27 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.15 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.91 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.85 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 3.55 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 3.10-3.06 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.87 (s, 3H, CH₃), 2.81 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.37 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.69-1.53 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.6 (1C, CO-Piperazin), 149.5 (1C, Phenyl-C), 146.0 (1C, Thiophen-C), 138.7 (1C, Thiophen-C), 135.8 (1C, Phenyl-C), 135.2 (1C, Thiophen-C), 134.1 (1C,

Phenyl-C), 130.8 (1C, Phenyl-C), 129.9 (1C, Phenyl-C), 129.8 (1C, Phenyl-C), 128.3 (1C, Phenyl-C), 126.1 (1C, Thiophen-C), 124.1 (1C, Phenyl-C), 123.9 (1C, Phenyl-C), 120.5 (1C, Phenyl-C), 118.2 (1C, Phenyl-C), 114.5 (1C, Phenyl-C), 45.6 (1C, Piperazin-CH₂), 45.3 (1C, Piperazin-CH₂), 44.4 (1C, Piperazin-CH₂), 40.5 (1C, Piperazin-CH₂), 34.0 (1C, CH₃), 31.9 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.7 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.2 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂), 24.1 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2926 (w), 2860 (w), 1637 (m), 1609 (w), 1578 (w), 1495 (w), 1468 (m), 1450 (m), 1438 (m), 1371 (s), 1337 (m), 1321 (s), 1275 (m), 1249 (m), 1217 (w), 1205 (w), 1190 (m), 1161 (s), 1140 (m), 1093 (m), 1073 (w), 1055 (w), 1033 (w), 986 (m), 965 (m), 940 (w), 920 (w), 885 (s), 873 (m), 803 (s), 778 (s), 757 (s), 716 (w), 689 (m), 649 (w), 604 (w), 590 (m), 576 (m), 555 (vs), 518 (s), 464 (w), 452 (m), 435 (w), 409 (w).

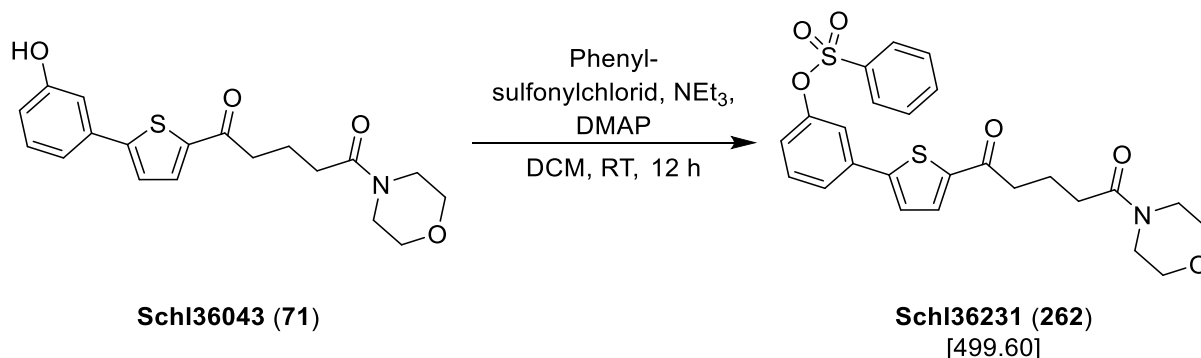
MS (ESI+): m/z (%) = 563 (60, [M+H]⁺), 585 (40, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+Na (C₂₆H₃₀N₂NaO₆S₃):

ber.: 585.1158

gef.: 585.1171.

Darstellung von O-[3-(5-(5-Morpholino-5-oxopentanoyl)thiophen-2-yl)phenyl]-benzensulfonat (Schl36231; 262)



Nach **AAV13** aus **Schl36043** (145 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.), Phenylsulfonylchlorid (0.10 mL, 0.81 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.28 mL, 2.00 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (5.00 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) in DCM (4 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt. Es wurden 171 mg (0.34 mmol, 85 %) des gewünschten Produkts **Schl36231** als blass gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ (EtOAc).

Smp.: 133 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.94-7.90 (m, 3H, 1x Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.84 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.73-7.68 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.60 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.48 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.36-7.35 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.08 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.56-3.53 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 3.44 (brs, 4H, Morpholin-CH₂), 3.00 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.39 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.85 (quin, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 193.0 (1C, Thiophen-C=O), 170.4 (1C, C=O-Morpholin), 149.5 (1C, Phenyl-C), 148.8 (1C, Thiophen-C), 143.3 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Phenyl-C), 134.5 (1C, Thiophen-C), 134.3 (1C, Phenyl-C), 134.0 (1C, Phenyl-C), 131.1 (1C, Phenyl-C), 129.9 (2C, Phenyl-C), 128.4 (2C, Phenyl-C), 126.1 (1C, Thiophen-C), 125.1 (1C, Phenyl-C),

122.5 (1C, Phenyl-C), 119.5 (1C, Phenyl-C), 66.1 (2C, Morpholin-CH₂), 45.3 (1C, Morpholin-CH₂), 41.4 (1C, Morpholin-CH₂), 37.5 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 31.3 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 19.8 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3091 (w), 3064 (w), 2977 (w), 2924 (w), 2898 (w), 2860 (w), 1651 (s), 1636 (vs), 1605 (w), 1575 (w), 1534 (w), 1446 (m), 1434 (m), 1373 (s), 1344 (w), 1311 (w), 1299 (w), 1269 (m), 1234 (w), 1204 (w), 1190 (s), 1141 (m), 1116 (s), 1090 (m), 1070 (m), 1030 (m), 1016 (m), 965 (w), 932 (w), 915 (w), 904 (m), 863 (s), 827 (w), 799 (s), 769 (m), 752 (s), 713 (w), 686 (m), 653 (m), 637 (m), 601 (w), 578 (vs), 557 (s), 538 (m), 504 (w), 481 (w), 447 (w), 429 (w), 407 (w).

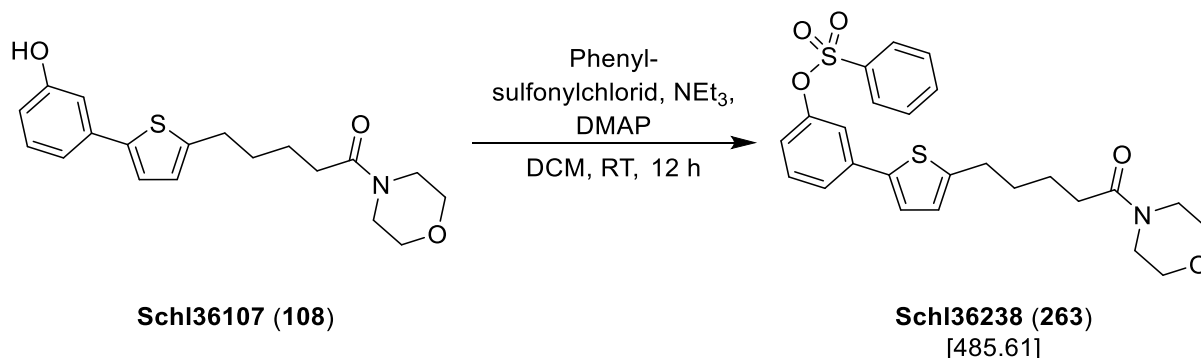
MS (ESI+): m/z (%) = 500 (50, [M+H]⁺), 522 (10, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₆NO₆S₂):

ber.: 500.1196

gef.: 500.1215.

Darstellung von O-[3-(5-(5-Morpholino-5-oxopentyl)thiophen-2-yl)phenyl]benzensulfonat (Schl36238; 263)



Nach **AAV13** aus **Schl36107** (226 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.), Phenylsulfonylchlorid (0.17 mL, 1.31 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.46 mL, 3.25 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (9.00 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.) in DCM (6 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:2) gereinigt. Es wurden 289 mg (0.60 mmol, 92 %) des gewünschten Produkts **Schl36238** als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (EtOAc).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.91-7.88 (m, 2H, 2x Phenyl-CH), 7.83 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.71-7.76 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.52 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.38 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.27 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.14 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.93-6.90 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.85 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 3.55-3.51 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 3.43-3.41 (m, 4H, Morpholin-CH₂), 2.81 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.34 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.52 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.7 (1C, CO-Morpholin), 149.5 (1C, Phenyl-C), 146.0 (1C, Thiophen-C), 138.7 (1C, Thiophen-C), 135.8 (1C, Phenyl-C), 135.0 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Phenyl-C), 130.7 (1C, Phenyl-C), 129.8 (2C, Phenyl-C), 128.3

(1C, Phenyl-C), 126.0 (1C, Phenyl-C), 124.5 (1C, Thiophen-C), 123.8 (1C, Phenyl-C), 120.4 (1C, Phenyl-C), 118.1 (1C, Phenyl-C), 114.4 (1C, Phenyl-C), 66.1 (2C, Morpholin-CH₂), 45.4 (1C, Morpholin-CH₂), 41.4 (1C, Morpholin-CH₂), 31.7 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 30.6 (1C, Thiophenyl-CH₂), 29.2 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂), 24.0 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3066 (w), 2920 (w), 2854 (m), 1639 (s), 1605 (m), 1575 (m), 1493 (m), 1448 (m), 1432 (m), 1371 (s), 1299 (w), 1269 (m), 1231 (m), 1190 (vs), 1139 (m), 1113 (s), 1091 (m), 1069 (w), 1030 (m), 989 (m), 863 (s), 792 (s), 752 (vs), 716 (m), 686 (m), 645 (m), 614 (w), 588 (s), 556 (s), 454 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 486 (100, [M+H]⁺), 508 (12, [M+Na]⁺).

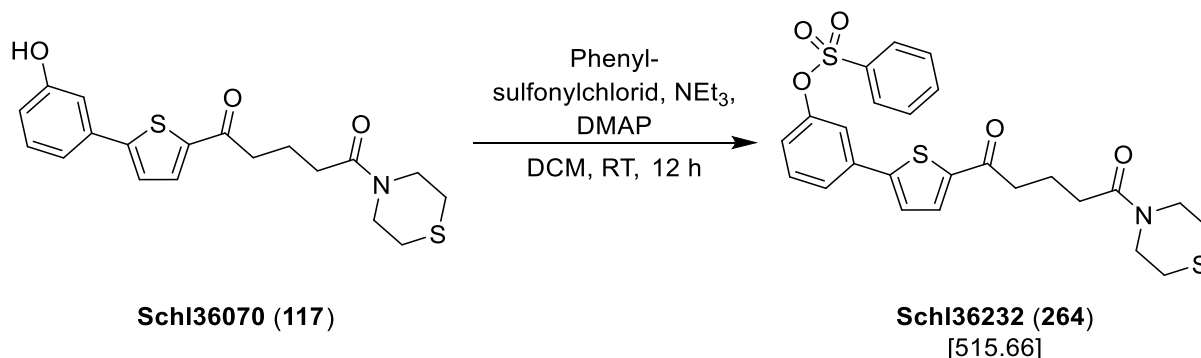
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₈NO₅S₂):

ber.: 486.1403 gef.: 486.1418.

m/z für M+Na (C₂₅H₂₇NNaO₅S₂):

ber.: 508.1223 gef.: 508.1243.

Darstellung von O-[3-(5-(5-Oxo-5-thiomorpholinopentanoyl)thiophen-2-yl)-phenyl]-benzensulfonat (Schl36232; 264)



Nach **AAV13** aus **Schl36070** (157 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq.), Phenylsulfonylchlorid (0.11 mL, 0.84 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.29 mL, 2.10 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (5.00 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) in DCM (4 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:4) gereinigt. Es wurden 200 mg (0.39 mmol, 93 %) des gewünschten Produkts **Schl36232** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ (EtOAc).

Smp.: 123 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.94-7.89 (m, 3H, 1x Thiophen-CH, 2x Phenyl-CH), 7.84 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.72-7.67 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.60 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.48 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.35-7.34 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.07 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.70 (brs, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.99 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.58-2.53 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.39 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 1.85 (quin, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 192.9 (1C, Thiophen-C=O), 170.2 (1C, C=O-Thiomorpholin), 149.5 (1C, Phenyl-C), 148.8 (1C, Thiophen-C), 143.3 (1C, Thiophen-C), 135.2 (1C, Phenyl-C), 134.5 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Phenyl-C), 134.1 (1C, Phenyl-C), 131.0 (1C, Phenyl-C), 129.8 (2C, Phenyl-C), 128.3 (2C, Phenyl-C), 126.1 (1C, Thiophen-C), 125.0 (1C, Phenyl-C),

122.4 (1C, Phenyl-C), 119.4 (1C, Phenyl-C), 47.6 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 43.6 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 37.5 (1C, Thiophenyl-CO-CH₂), 31.5 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 27.0 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 26.5 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 19.9 (1C, Thiophen-CO-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2909 (w), 1644 (s), 1604 (w), 1575 (w), 1535 (w), 1455 (m), 1417 (m), 1366 (m), 1311 (w), 1301 (w), 1288 (w), 1262 (m), 1223 (m), 1204 (w), 1188 (m), 1173 (m), 1137 (m), 1091 (m), 1072 (w), 1024 (w), 1000 (w), 961 (w), 930 (w), 908 (w), 880 (m), 872 (m), 817 (m), 805 (s), 779 (w), 759 (m), 720 (m), 684 (s), 660 (w), 641 (m), 597 (m), 585 (m), 574 (m), 556 (vs), 535 (m), 499 (w), 481 (w), 444 (w), 434 (w), 411 (w).

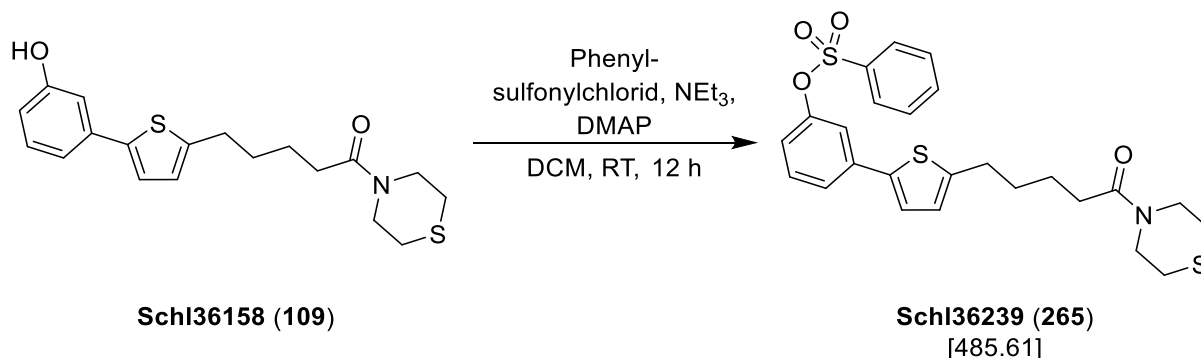
MS (ESI+): m/z (%) = 516 (30, [M+H]⁺), 538 (10, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₆NO₅S₃):

ber.: 516.0968

gef.: 516.0990.

Darstellung von O-[3-(5-(5-Oxo-5-thiomorpholinopentyl)thiophen-2-yl)phenyl]-benzenesulfonat (Schl36239; 265)



Nach **AAV13** aus **Schl36158** (110 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.), Phenylsulfonylchlorid (0.08 mL, 0.60 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.21 mL, 1.50 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (4.00 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.) in DCM (4 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:1) gereinigt. Es wurden 97 mg (0.20 mmol, 67 %) des gewünschten Produkts **Schl36239** als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.34$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.91-7.88 (m, 2H, 2x Phenyl-CH), 7.83 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.69 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.52 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.38 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.27 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.14 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.91 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.85 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 3.69 (brs, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.81 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.57-2.54 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂), 2.34 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.51 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 170.5 (1C, CO-Thiomorpholin), 149.5 (1C, Phenyl-C), 146.0 (1C, Thiophen-C), 138.7 (1C, Thiophen-C), 135.8 (1C, Phenyl-C), 135.1 (1C, Thiophen-C), 134.2 (1C, Phenyl-C), 130.7 (1C, Phenyl-C), 129.8 (2C,

Phenyl-C), 128.3 (1C, Phenyl-C), 126.0 (1C, Phenyl-C), 124.5 (1C, Thiophen-C), 123.8 (1C, Phenyl-C), 120.4 (1C, Phenyl-C), 118.1 (1C, Phenyl-C), 114.4 (1C, Phenyl-C), 47.9 (1C, CO-N-CH₂-CH₂), 47.6 (1C, CO-N-CH₂), 43.5 (1C, CO-N-CH₂-CH₂), 42.8 (1C, CO-N-CH₂-CH₂), 31.9 (1C, Thiophenyl-CH₂), 30.6 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 29.2 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂), 24.1 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 3065 (w), 2914 (m), 2856 (w), 1638 (s), 1604 (m), 1575 (m), 1493 (m), 1448 (m), 1421 (m), 1371 (s), 1311 (s), 1287 (m), 1266 (w), 1252 (w), 1215 (w), 1189 (vs), 1138 (m), 1091 (m), 1028 (w), 989 (w), 955 (m), 862 (s), 791 (s), 751 (s), 715 (m), 685 (s), 644 (m), 612 (w), 587 (s), 555 (s), 452 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 502 (100, [M+H]⁺), 524 (50, [M+Na]⁺).

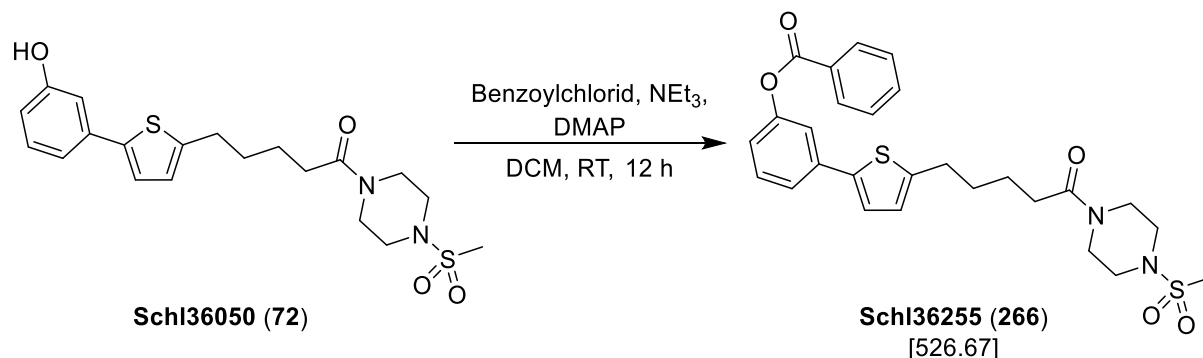
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₅H₂₈NO₄S₃):

ber.: 502.1175 gef.: 502.1178.

m/z für M+Na (C₂₅H₂₇NNaO₄S₃):

ber.: 524.0994 gef.: 524.1007.

Darstellung von [3-(5-(5-(4-(Methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-5-oxopentyl)-thiophen-2-yl)phenyl]benzoat (Schl36255; 266)



Nach **AAV13** aus **Schl36050** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.), Benzoylchlorid (0.06 mL, 0.48 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.16 mL, 1.18 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (2.00 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) in DCM (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:2 → EtOAc) gereinigt. Es wurden 109 mg (0.21 mmol, 88 %) des gewünschten Produkts **Schl36255** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 140 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 7.17-7.15 (m, 2H, 2x Phenyl-CH), 7.76 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.62 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.55-7.3 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.52-7.51 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.48 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.40 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.19 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.87 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 3.55-3.53 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.10-3.06 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.86 (s, 3H, CH₃), 2.83 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.38 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.70-1.55 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.6 (1C, CO-Piperazin), 164.5 (1C, CO), 151.2 (1C, Phenyl-C), 145.4 (1C, Thiophen-C), 139.5 (1C, Thiophen-C), 135.5 (1C, Phenyl-C), 134.0 (1C, Thiophen-C),

130.2 (1C, Phenyl-C), 129.8 (2C, Phenyl-C), 128.9 (2C, Phenyl-C), 128.9 (1C, Phenyl-C), 125.9 (1C, Thiophen-C), 124.2 (1C, Phenyl-C), 122.5 (1C, Phenyl-C), 120.5 (1C, Phenyl-C), 118.2 (1C, Phenyl-C), 45.5 (1C, Piperazin-CH₂), 45.2 (1C, Piperazin-CH₂), 44.4 (1C, Piperazin-CH₂), 40.4 (1C, Piperazin-CH₂), 34.1 (1C, CH₃), 31.8 (1C, Thiophenyl-CH₂), 30.6 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 29.2 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂), 24.0 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2936 (w), 2866 (w), 1721 (s), 1656 (s), 1600 (w), 1583 (w), 1494 (w), 1471 (m), 1437 (w), 1411 (w), 1336 (m), 1328 (m), 1267 (s), 1254 (s), 1219 (m), 1205 (m), 1188 (w), 1177 (m), 1158 (s), 1151 (s), 1110 (m), 1082 (m), 1065 (m), 1025 (m), 997 (w), 986 (w), 963 (m), 941 (m), 915 (w), 903 (w), 880 (w), 850 (w), 780 (vs), 751 (w), 708 (s), 679 (m), 641 (w), 601 (w), 577 (w), 554 (w), 521 (s), 509 (s), 471 (w), 461 (w), 444 (w), 409 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 527 (100, [M+H]⁺), 549 (35, [M+Na]⁺).

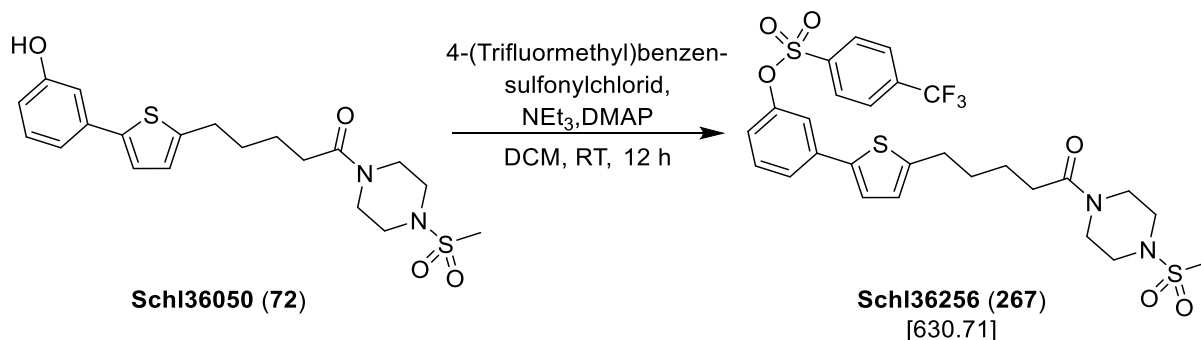
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₇H₃₁N₂O₅S₂):

ber.: 527.1669 gef.: 527.1668.

m/z für M+Na (C₂₇H₃₀N₂NaO₅S₂):

ber.: 549.1488 gef.: 549.1507.

Darstellung von O-[3-(5-(5-(4-(Methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-5-oxopentyl)-thiophen-2-yl)phenyl]-4-(trifluormethyl)benzensulfonat (Schl36256; 267)



Nach **AAV13** aus **Schl36050** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.), 4-(Trifluormethyl)benzensulfonylchlorid (117 mg, 0.48 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.16 mL, 1.18 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (2.00 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) in DCM (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:2 → EtOAc) gereinigt. Es wurden 112 mg (0.18 mmol, 75 %) des gewünschten Produkts **Schl36256** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 139 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 8.13 (AA'XX', $^3J = 8.3$ Hz, 2H, 2x Phenyl-CH), 8.08 (AA'XX', $^3J = 8.4$ Hz, 2H, 2x Phenyl-CH), 7.56 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.41 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.28 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.11 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.98 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.85 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 3.56-3.54 (m, 4H, CO-N-CH₂), 3.11-3.06 (m, 4H, CO-N-CH₂-CH₂), 2.87 (s, 3H, CH₃), 2.80 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.37 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.53 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.6 (1C, CO-Piperazin), 149.2 (1C, Phenyl-C), 146.1 (1C, Thiophen-C), 138.6 (1C, Thiophen-C), 138.0 (1C, Phenyl-C), 135.9 (1C, Thiophen-C), 134.4 (q,

$^2J = 32.7$ Hz, 1C, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$), 130.9 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 129.5 (2C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 127.0 (q, $^3J = 3.7$ Hz, 2C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 126.0 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 124.6 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 124.1 (1C, Thiophen- $\underline{\text{C}}$), 123.1 (q, $^1J = 273.5$ Hz, 1C, $\underline{\text{C}}\text{F}_3$) 120.4 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 118.1 (1C, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 45.5 (1C, Piperazin- $\underline{\text{CH}}_2$), 45.2 (1C, Piperazin- $\underline{\text{CH}}_2$), 44.4 (1C, Piperazin- $\underline{\text{CH}}_2$), 40.5 (1C, Piperazin- $\underline{\text{CH}}_2$), 34.1 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$), 31.8 (1C, Thiophenyl- $\underline{\text{CH}}_2$), 30.5 (1C, Thiophen- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2$), 29.2 (1C, Thiophen- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2$), 24.0 (1C, Thiophen- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 2935 (w), 2859 (w), 1632 (s), 1605 (m), 1572 (w), 1496 (w), 1459 (m), 1437 (m), 1405 (m), 1379 (m), 1338 (m), 1321 (s), 1276 (m), 1241 (w), 1194 (m), 1183 (m), 1157 (s), 1144 (s), 1132 (s), 1111 (m), 1093 (m), 1060 (s), 1030 (w), 1012 (w), 989 (m), 965 (m), 940 (w), 916 (w), 901 (w), 870 (m), 862 (s), 846 (m), 809 (w), 797 (w), 780 (s), 755 (s), 731 (m), 710 (m), 679 (m), 646 (m), 605 (s), 576 (w), 551 (m), 538 (m), 524 (m), 510 (s), 481 (w), 465 (w), 453 (w), 431 (m), 402 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 631 (70, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 653 (60, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

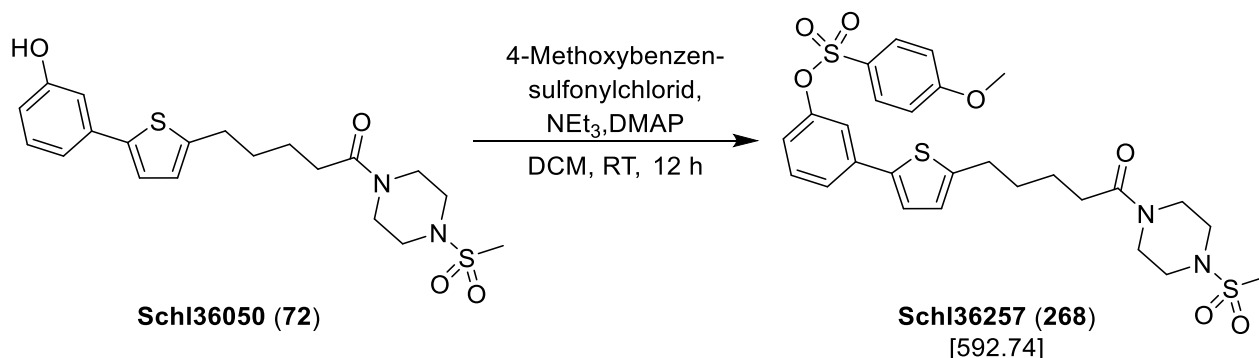
HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_3$):

ber.: 631.1213 gef.: 631.1209

m/z für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}_3$):

ber.: 653.1032 gef.: 653.1045.

Darstellung von O-[3-(5-(5-(4-(Methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-5-oxopentyl)-thiophen-2-yl)phenyl]-4-methoxybenzensulfonat (Schl36257; 268)



Nach **AAV13** aus **Schl36050** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.), 4-Methoxybenzensulfonylchlorid (99.0 mg, 0.48 mmol, 2.0 eq.), NEt₃ (0.16 mL, 1.18 mmol, 5.0 eq.) und DMAP (2.00 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) in DCM (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan:EtOAc 1:2 → EtOAc) gereinigt. Es wurden 115 mg (0.19 mmol, 79 %) des gewünschten Produkts **Schl36257** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.14$ (Cyclohexan:EtOAc 1:2).

Smp.: 120 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 7.81-7.79 (m, 2H, 2x Phenyl-CH), 7.52 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.83 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.28 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 7.18-7.17 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.11 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.90 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 6.85 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, Thiophen-CH), 3.87 (s, 3H, O-CH₃), 3.56-3.54 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.11-3.05 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.87 (s, 3H, CH₃), 2.81 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂), 2.38 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.69-1.54 (m, 4H, Thiophenyl-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.6 (1C, CO-Piperazin), 164.1 (1C, Phenyl-C), 149.6 (1C, Phenyl-C), 145.9 (1C, Thiophen-C), 138.8 (1C, Thiophen-C), 135.7 (1C, Thiophen-C), 130.7 (2C,

Phenyl-C), 130.6 (1C, Phenyl-C), 125.9 (1C, Phenyl-C), 125.3 (1C, Phenyl-C), 124.4 (1C, Phenyl-C), 123.7 (1C, Thiophen-C), 120.4 (1C, Phenyl-C), 118.3 (1C, Phenyl-C), 115.0 (2C, Phenyl-C), 55.9 (1C, O-CH₃), 45.5 (1C, Piperazin-CH₂), 45.2 (1C, Piperazin-CH₂), 44.4 (1C, Piperazin-CH₂), 40.5 (1C, Piperazin-CH₂), 34.1 (1C, CH₃), 31.8 (1C, Thiophenyl-CH₂), 30.6 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 29.2 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂), 24.0 (1C, Thiophen-CH₂-CH₂-CH₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2927 (w), 2856 (w), 1638 (s), 1597 (m), 1579 (m), 1496 (m), 1469 (m), 1439 (m), 1376 (s), 1337 (m), 1322 (s), 1275 (m), 1254 (m), 1218 (w), 1205 (w), 1193 (m), 1185 (m), 1172 (m), 1160 (vs), 1140 (m), 1126 (m), 1097 (m), 1070 (w), 1055 (w), 1028 (m), 984 (m), 970 (m), 959 (m), 942 (w), 919 (m), 895 (m), 886 (m), 872 (m), 838 (s), 807 (m), 780 (s), 764 (w), 742 (m), 717 (m), 695 (m), 682 (m), 666 (m), 651 (w), 627 (w), 602 (w), 586 (m), 565 (s), 554 (vs), 518 (s), 460 (m), 447 (m), 411 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 593 (50, [M+H]⁺), 615 (20, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₂₇H₃₃N₂O₇S₃):

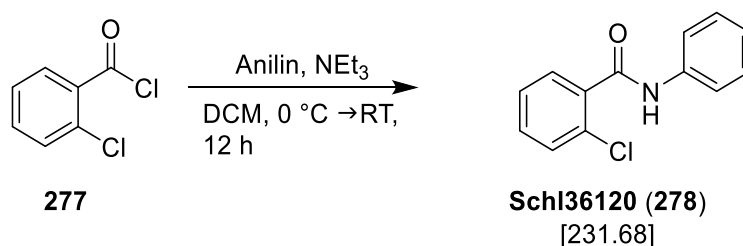
ber.: 593.1444 gef.: 593.1434.

m/z für M+Na (C₂₇H₃₂N₂NaO₇S₃):

ber.: 615.1264 gef.: 615.1277.

6.11. Darstellung der Ebselenderivate

Darstellung von 2-Chlor-*N*-phenylbenzamid (Schl36120; 278)

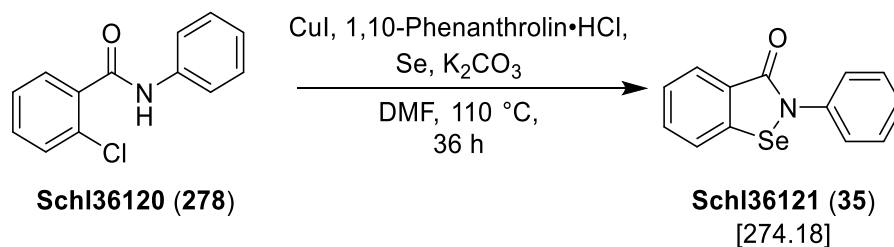


Nach **AAV4, Methode D** aus 2-Chlorbenzoylchlorid (**277**, 1.00 g, 5.71 mmol, 1.1 eq.), Anilin (0.48 mL, 5.19 mmol, 1.0 eq.) und NEt₃ (0.79 mL, 7.79 mmol, 1.5 eq.) in DCM (15 mL). Das Rohprodukt wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden 0.89 g (3.84 mmol, 74 %) des gewünschten Produkts **Schl36120** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 10.47 (s, 1H, NH), 7.73-7.71 (m, 2H, Phenyl-CH), 7.59-7.44 (m, 4H, Phenyl-CH), 7.35 (t, ³J = 7.9 Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.11 (t, ³J = 7.3 Hz, 1H, Phenyl-CH).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 164.9 (1C, CO), 139.0 (1C, Phenyl-C), 137.0 (1C, Phenyl-C), 131.1 (1C, Phenyl-C), 129.9 (1C, Phenyl-C), 129.7 (1C, Phenyl-C), 128.9 (1C, Phenyl-C), 128.8 (2C, Phenyl-C), 127.3 (1C, Phenyl-C), 123.8 (1C, Phenyl-C), 119.6 (2C, Phenyl-C).

MS (ESI+): m/z (%) = 232 (100, [M+H]⁺), 249 (19, [M+Na]⁺), 254 (13, [M+NH₄]⁺).

Darstellung von 2-Phenylbenzo[d][1,2]selenazol-3(2H)-on (Ebselen; Schl36121; 35)

Die Reaktion wurde nach der Vorschrift von Kumar^[218] unter Schutzgasatmosphäre (Ar) durchgeführt. Das *o*-Chlorbenzoesäureamid **Schl36120** (300 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq.) wurde mit CuI (156 mg, 0.82 mmol, 0.54 eq.), 1,10-Phenanthroline·HCl (148 mg, 0.82 mmol, 0.54 eq.), Se-Pulver (148 mg, 1.87 mmol, 1.23 eq.) und K₂CO₃ (553 mg, 4.00 mmol, 2.62 eq.) in DMF (8 mL) versetzt und das Gemisch für 12 h auf 110 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung gestoppt und drei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit H₂O gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM) gereinigt und anschließend aus EtOAc umkristallisiert. Es wurden 93 mg (0.39 mmol, 26 %) des gewünschten Produkts **Schl36121** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (DCM).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 8.07-8.04 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.89-7.86 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.68-7.59 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.47-7.40 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.26-7.21 (m, 1H, Phenyl-CH).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 165.0 (1C, CO), 139.8 (1C, Phenyl-C), 138.9 (1C, Phenyl-C), 132.3 (1C, Phenyl-C), 129.2 (2C, Phenyl-C), 128.5 (1C, Phenyl-C), 128.0 (1C, Phenyl-C), 126.3 (1C, Phenyl-C), 125.9 (1C, Phenyl-C), 125.8 (1C, Phenyl-C), 124.7 (2C, Phenyl-C).

⁷⁷Se-NMR: (DMSO-D₆, 95 MHz), δ [ppm] = 951.6 (1Se).

MS (ESI+): m/z (%) = 276 (100, [M+H]⁺).

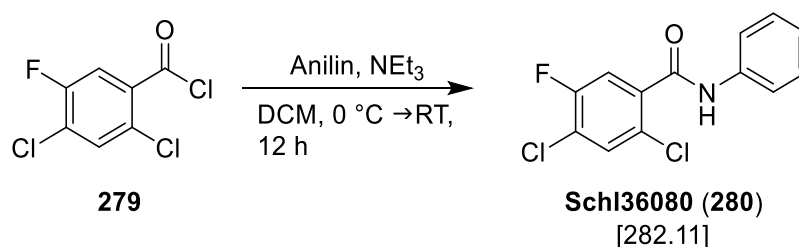
HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₃H₁₀NOSe):

ber.: 275.9922 gef.: 275.9924.

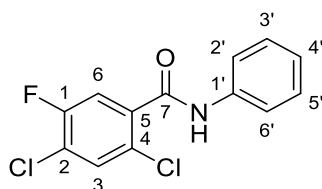
m/z für M+Na (C₁₃H₉NNaOSe)

ber.: 297.9742 gef.: 297.9745.

Darstellung von 2,4-Dichlor-5-fluor-*N*-phenylbenzamid (Schl36080; 280)



Nach **AAV4**, **Methode D** aus 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylchlorid (**279**, 1.00 g, 4.40 mmol, 1.1 eq.), Anilin (0.4 mL, 4.00 mmol, 1.0 eq.) und NEt₃ (0.84 mL, 6.00 mmol, 1.5 eq.) in DCM (15 mL). Es wurden 1.22 g (4.32 mmol, 98 %) des gewünschten Produkts **Schl36080** als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 10.55 (s, 1H, NH), 7.97 (d, ⁴J = 6.4 Hz, 1H, 6-CH), 7.82 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, 3-CH), 7.69 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.36 (t, ³J = 8.0 Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.13 (tt, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 4'-Phenyl-CH).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 100 MHz), δ [ppm] = 163.3 (1C, 7-CO), 156 (d, ¹J = 248 Hz, 1-CF), 139.1 (1C, 1'-C), 137.8 (d, ³J = 6.7 Hz, 1C, 5-C), 131.8 (1C, 4-C-Cl), 129.4 (2C, Phenyl-CH), 126.7 (d, ³J = 3.4 Hz, 1C, 3-CH), 124.7 (1C, Phenyl-CH), 122.2 (d, ²J = 18.3 Hz, 1C, 2-C-Cl), 120.2 (2C, Phenyl-CH), 117.8 (d, ²J = 23.1 Hz, 1C, 6-CH).

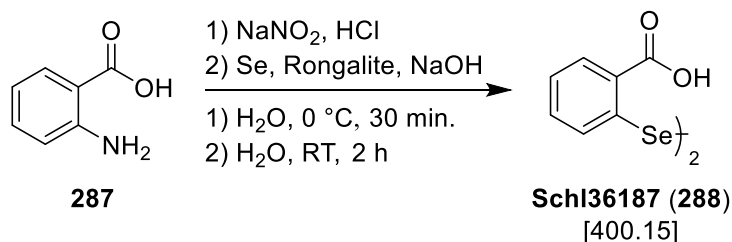
MS (ESI+): m/z (%) = 283 (64, [M+H]⁺), 301 (75, [M+Na]⁺), 306 (14, [M+NH₄]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₃H₉Cl₂FNO):

ber.: 284.0040

gef.: 284.0041.

Darstellung von 2,2'-Diselandiylidibenzoessäure (**Schl36187**; **288**)



Das Produkt wurde nach einer Vorschrift von Wessjohann^[221] synthetisiert. Unter Schutzgasatmosphäre wurden Se-Pulver (8.8 g, 111.4 mmol, 3.2 eq.), NaOH (4.4 g, 110.0 mmol, 3.2 eq.) und Rongalit (Natriumhydroxymethansulfonat) (8.8 g, 74.50 mmol, 2.1 eq.) vorgelegt und mit H₂O (60 mL) versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt und anschließend tropfenweise eine Lösung aus Anthranilsäure (**287**, 14.0 g, 34.91 mmol, 1.0 eq.) und NaNO₂ (9.00 g, 134.3 mmol, 3.8 eq.) in konz. HCl (20 mL) und H₂O (20 mL) hinzugegeben. Der pH-Wert wurde, falls notwendig, durch Zugabe von Natronlauge im alkalischen Bereich gehalten. Das Gemisch wurde für weitere 2 h gerührt. Das überschüssige Se-Pulver wurde abfiltriert und die Lösung mit konz. HCl auf pH = 1 gebracht. Der Feststoff wurde abgesaugt, mehrmals mit heißem Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurden 16.0 g (39.98 mmol, 95 %) des gewünschten Produkts **Schl36187** als hell brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 8.03 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.68 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.49 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.36 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, Phenyl-CH).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 168.5 (2C, COOH), 133.5 (2C, Phenyl-C), 133.4 (2C, Phenyl-C), 131.5 (2C, Phenyl-C), 129.5 (2C, Phenyl-C), 128.8 (2C, Phenyl-C), 126.5 (2C, Phenyl-C).

⁷⁷Se-NMR: (DMSO-D₆, 95 MHz), δ [ppm] = 441.1 (2Se).

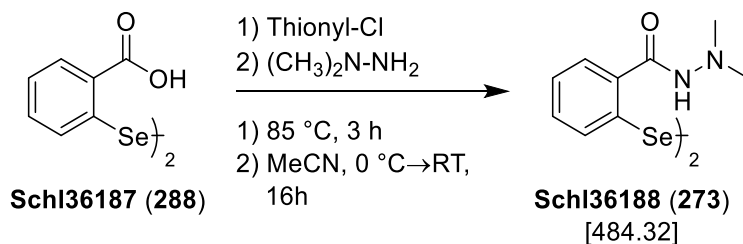
MS (ESI-): m/z (%) = 199 (50, [0.5M-H]⁻).

HRMS (ESI+): m/z für M+Na (C₁₄H₁₀NaO₄Se₂)

ber.: 424.8802

gef.: 424.8810.

Darstellung von 2,2'-Diselandiylbis(*N,N*'-dimethylbenzhydrazid) (Schl36188; 273)



Nach **AAV9** aus **Schl36187** (400 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.), DMF (3 Tropfen) in Thionylchlorid (10 mL) und *N,N*-Dimethylhydrazin (0.4 mL, 5.28 mmol, 5.3 eq.) in MeCN (20 mL). Das Produkt wurde säulenchromatographisch (DCM:MeOH 20:1) gereinigt. Es wurden 112 mg (0.23 mmol, 23 %) des gewünschten Produkts **Schl36188** als blass gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.36$ (DCM:MeOH 20:1).

Smp.: 251 °C.

¹H-NMR: (DMSO-*D*₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.64 (s, 2H, NH), 7.71-7.68 (m, 4H, Phenyl-CH), 7.39 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.31 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 2.62 (s, 12H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-*D*₆, 125 MHz), δ [ppm] = 165.2 (2C, CONH), 132.9 (2C, Phenyl-C), 131.8 (2C, Phenyl-C), 131.5 (2C, Phenyl-C), 130.0 (2C, Phenyl-C), 127.8 (2C, Phenyl-C), 126.1 (2C, Phenyl-C), 46.2 (4C, CH₃).

⁷⁷Se-NMR: (DMSO-*D*₆, 95 MHz), δ [ppm] = 442.5 (2Se).

IR: ν [cm⁻¹] = 3167 (w), 3042 (w), 3000 (w), 2982 (w), 2952 (w), 2859 (w), 2823 (w), 2777 (w), 1624 (vs), 1583 (m), 1556 (m), 1459 (w), 1430 (w), 1323 (m), 1281 (w), 1260 (w), 1210 (w), 1162 (w), 1018 (m), 955 (w), 910 (s), 870 (w), 841 (w), 737 (m), 711 (w), 685 (m), 540 (w), 462 (w), 438 (w), 419 (m).

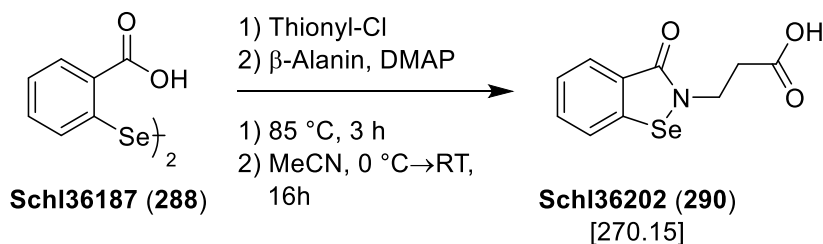
MS (ESI+): m/z (%) = 487 (7, [M+H]⁺), 509 (36, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}_2$):

ber.: 487.0146

gef.: 487.0164.

Darstellung von 3-(3-Oxobenzo[*d*][1,2]selenazol-2(3H)-yl)propansäure (Schl36202; 290)



Nach **AAV9** aus **Schl36187** (500 mg, 2.07 mmol, 1.0 eq.), in Thionylchlorid (5 mL) und β -Alanin (608 mg, 6.83 mmol, 3.3 eq.) und DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 0.66 eq.) in MeCN (5 mL). Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 146 mg (0.67 mmol, 16 %) des gewünschten Produkts **Schl36202** als blass gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.11$ (Cyclohexan:EtOAc 1:1 + 0.1 % Ameisensäure).

Smp.: 172-193 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 500 MHz), δ [ppm] = 12.4 (s, 1H, COOH), 8.03 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.80 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.61-7.51 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.42-7.39 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.92 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, N-CH $_2$), 2.60 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, N-CH $_2$ -CH $_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- D_6 , 125 MHz), δ [ppm] = 172.6 (1C, COOH), 166.4 (1C, CO-N-Se), 139.5 (1C, Phenyl-C), 131.4 (1C, Phenyl-C), 127.7 (1C, Phenyl-C), 127.2 (1C, Phenyl-C), 125.7 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 39.4 (1C, CH $_2$ -COOH), 34.5 (1C, CH $_2$ -CH $_2$ -COOH).

$^{77}\text{Se-NMR}$: (DMSO- D_6 , 95 MHz), δ [ppm] = 871.4 (1Se).

IR: ν [cm^{-1}] = 2558 (w), 2457 (w), 2372 (w), 1929 (w), 1677 (m), 1578 (s), 1558 (m), 1461 (w), 1437 (m), 1375 (m), 1330 (m), 1308 (w), 1260 (m), 1247 (m), 1209 (m), 1179 (m), 1161 (m), 1083 (m), 1043 (w), 1009 (m), 993 (n), 930 (w), 880 (w), 868 (w), 817 (w), 785 (w),

732 (vs), 705 (w), 673 (m), 595 (w), 533 (s), 516 (m), 478 (w), 458 (m), 422 (w).

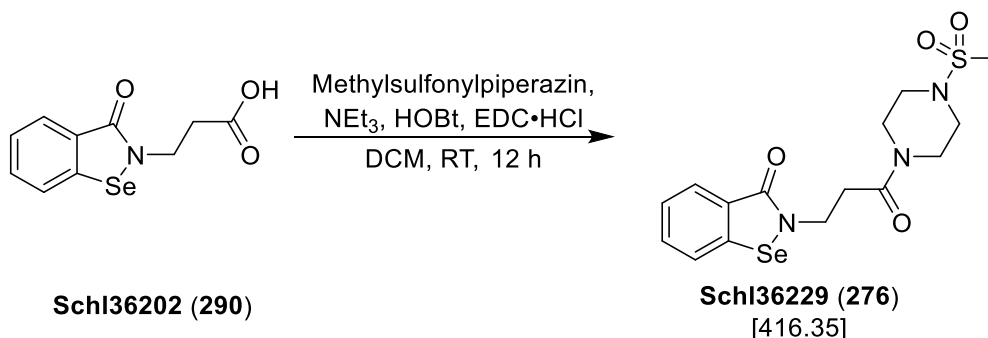
MS (ESI+): m/z (%) = 272 (55, $[M+H]^+$), 294 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS (ESI-): m/z für $M+H$ ($C_{10}H_9NO_3Se$):

ber.: 269.9675

gef.: 269.9683.

Darstellung von 2-(3-(4-(Methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)benzo-[d][1,2]selenazol-3(2H)-on (Schl36229; 276)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36202** (150 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), Methyl(piperazin-1-yl)sulfon (90.0 mg, 1.11 mmol, 2.0 eq.), EDC·HCl (158 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.), HOBt (112 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.23 mL, 1.65 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH 40:1). Es wurden 171 mg (0.41 mmol, 75 %) des gewünschten Produkts **Schl36229** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.37$ (DCM:MeOH 40:1).

Smp.: 211 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 8.01 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.80 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.58 (td, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.40 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 3.98 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, N(Se)-CH₂), 3.57 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 3.08 (brs, 4H, Piperazin-CH₂), 2.84 (s, 3H, CH₃), 2.72 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, N(Se)-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 169.1 (1C, CO-Piperazin), 166.4 (1C, CO-N-Se), 139.9 (1C, Phenyl-C), 131.3 (1C, Phenyl-C), 127.7 (1C, Phenyl-C), 127.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 45.3 (1C, Piperazin-CH₂), 45.1 (1C, Piperazin-CH₂), 44.2 (1C, Piperazin-CH₂), 40.6 (1C, Piperazin-CH₂), 39.5 (1C, CH₃), 34.1 (1C, CO-CH₂-CH₂), 33.1 (1C, CO-CH₂-CH₂).

^{77}Se -NMR: (DMSO- D_6 , 95 MHz), δ [ppm] = 875.7 (1Se).

IR: ν [cm^{-1}] = 2890 (w), 2850 (w), 1640 (s), 1628 (s), 1591 (m), 1568 (w), 1453 (m), 1441 (m), 1415 (m), 1366 (w), 1331 (s), 1308 (m), 1278 (w), 1232 (m), 1180 (w), 1137 (vs), 1118 (m), 1064 (w), 1050 (w), 1036 (w), 1020 (w), 995 (w), 981 (w), 970 (m), 961 (m), 946 (m), 914 (m), 846 (w), 788 (m), 732 (s), 688 (w), 673 (m), 629 (w), 585 (w), 555 (w), 518 (vs), 496 (m), 479 (w), 472 (w), 452 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 418 (70, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 440 (5, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

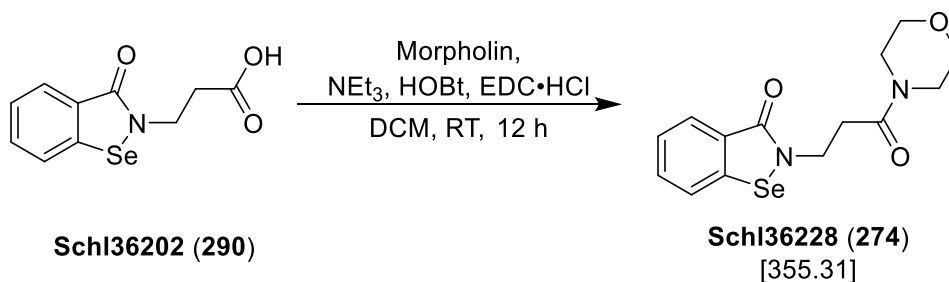
HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSe}$):

ber.: 418.0334 gef.: 418.0328.

m/z (%) für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{SSe}$):

ber.: 440.0154 gef.: 440.0168.

Darstellung von 2-(3-Morpholino-3-oxopropyl)benzo[d][1,2]selenazol-3(2H)-on (Schl36228; 274)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36202** (150 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), Morpholin (0.10 mL, 1.11 mmol, 2.0 eq.), EDC·HCl (158 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.), HOBt (112 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.23 mL, 1.65 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Es wurden 142 mg (0.42 mmol, 76 %) des gewünschten Produkts **Schl36228** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.25$ (EtOAc).

Smp.: 142-147 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 8.01 (dt, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.79 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.60-7.56 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.41-7.38 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.97 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, N(Se)-CH₂), 3.55-3.41 (m, 8H, Morpholin-CH₂), 2.68 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, N(Se)-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 169.1 (1C, CO-Morpholin), 166.4 (1C, CO-N-Se), 140.0 (1C, Phenyl-C), 131.3 (1C, Phenyl-C), 127.7 (1C, Phenyl-C), 127.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 66.0 (2C, Morpholin-CH₂), 45.2 (1C, Morpholin-CH₂), 41.5 (1C, Morpholin-CH₂), 39.4 (1C, CO-CH₂), 33.0 (1C, CO-CH₂-CH₂).

⁷⁷Se-NMR: (DMSO-D₆, 95 MHz), δ [ppm] = 875.6 (1Se).

IR: ν [cm⁻¹] = 2957 (w), 2916 (w), 2852 (w), 1625 (m), 1589 (vs), 1560 (m), 1457 (m), 1444 (s), 1407 (m), 1351 (m), 1340 (m), 1310 (w),

1300 (w), 1274 (m), ,1232 (s), 1179 (m), 1112 (s), 1067 (w), 1039 (w), 1023 (m), 997 (w), 946 (w), 916 (w), 899 (w), 878 (w), 850 (w), 790 (w), 740 (s), 697 (w), 677 (m), 647 (w), 628 (w), 588 (w), 562 (w), 547 (m), 522 (m), 487 (w), 467 (w), 408 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 341 (50, $[M+H]^+$), 363 (100, $[M+Na]^+$).

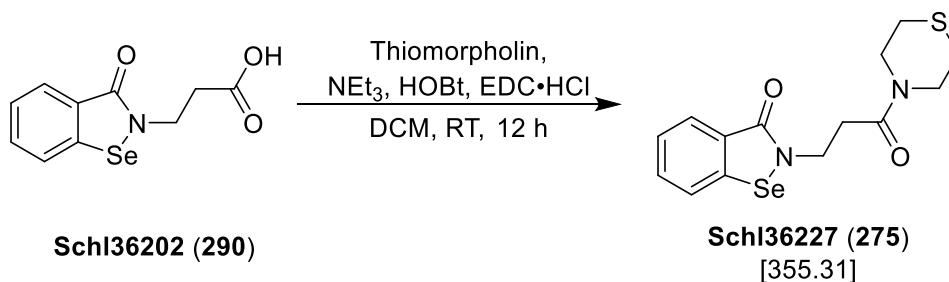
HRMS (ESI+): m/z für $M+H$ ($C_{14}H_{17}N_2O_3Se$):

ber.: 341.0399 gef.: 341.0389.

m/z (%) für $M+Na$ ($C_{14}H_{16}N_2NaO_3Se$):

ber.: 363.0218 gef.: 363.0220.

Darstellung von 2-(3-Oxo-3-thiomorpholinopropyl)benzo[d][1,2]selenazol-3(2H)-on (Schl36227; 275)



Nach **AAV4**, **Methode A** aus **Schl36202** (150 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.), Thiomorpholin (0.11 mL, 1.11 mmol, 2.0 eq.), EDC·HCl (158 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.), HOBT (112 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.) und NEt₃ (0.23 mL, 1.65 mmol, 3.0 eq.) in DCM (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc → DCM → DCM:MeOH 40:1). Es wurden 149 mg (0.42 mmol, 76 %) des gewünschten Produkts **Schl36227** als beiger Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (EtOAc).

Smp.: 160-164 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 8.01 (dt, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.80 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.60-7.56 (m, 1H, Phenyl-CH), 7.41-7.38 (m, 1H, Phenyl-CH), 3.98 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, N(Se)-CH₂), 2.76-3.74 (m, 2H, Thiomorpholin-CH₂), 3.68-3.66 (m, 2H, Thiomorpholin-CH₂), 2.69 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, N(Se)-CH₂-CH₂), 2.57-2.54 (m, 4H, Thiomorpholin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 169.0 (1C, CO-Thiomorpholin), 166.4 (1C, CON), 140.0 (1C, Phenyl-C), 131.3 (1C, Phenyl-C), 127.7 (1C, Phenyl-C), 127.1 (1C, Phenyl-C), 125.6 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 47.5 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 43.8 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 39.5 (1C, CO-CH₂), 33.2 (2C, CO-CH₂-CH₂), 26.9 (1C, Thiomorpholin-CH₂), 26.5 (Thiomorpholin-CH₂).

⁷⁷Se-NMR: (DMSO-D₆, 95 MHz), δ [ppm] = 875.5 (1Se).

IR: ν [cm^{-1}] = 2904 (w), 1637 (m), 1621 (s), 1592 (m), 1470 (m), 1454 (w), 1443 (m), 1418 (m), 1402 (m), 1371 (w), 1352 (m), 1333 (m), 1311 (m), 1292 (w), 1281 (w), 1252 (w), 1209 (m), 1194 (m), 1178 (m), 1091 (w), 1040 (w), 1023 (w), 1006 (w), 990 (w), 950 (w), 910 (m), 789 (w), 744 (s), 677 (m), 665 (w), 655 (w), 530 (m), 481 (w), 400 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 357 (50, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 378 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

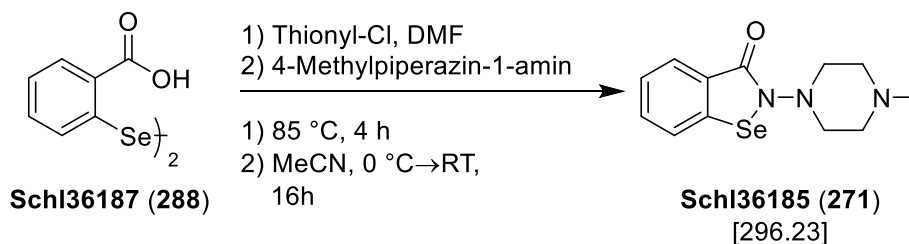
HRMS (ESI+): m/z für $\text{M}+\text{H}$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$):

ber.: 357.0170 gef.: 357.0172.

m/z (%) für $\text{M}+\text{Na}$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{SSe}$):

ber.: 378.9990 gef.: 378.9998.

Darstellung von 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)benzo[d][1,2]selenazol-3(2H)-on (Schl36185; 271)



Nach **AAV9** aus **Schl36187** (1.00 g, 4.15 mmol, 1.0 eq.), in Thionylchlorid (10 mL) und 4-Methylpiperazin-1-amin (1.00 mL, 8.30 mmol, 2.0 eq.) in MeCN (20 mL). Das Produkt wurde säulenchromatographisch (DCM:MeOH 20:1 + 0.1 % NEt₃) gereinigt. Es wurden 211 mg (0.71 mmol, 17 %) des gewünschten Produkts **Schl36185** als brauner Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (DCM:MeOH 20:1 + 0.1% NEt₃).

Smp.: 155 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 8.00 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.82 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.60 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.39 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 2.86 (t, $^3J = 4.1$ Hz, 4H, Piperazin-CH₂), 2.54-2.51 (m, 4H, Piperazin-CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 165.3 (1C, CON), 138.1 (1C, Phenyl-C), 132.4 (1C, Phenyl-C), 128.1 (1C, Phenyl-C), 128.0 (1C, Phenyl-C), 126.7 (1C, Phenyl-C), 126.4 (1C, Phenyl-C), 55.9 (2C, Piperazin-CH₂), 54.4 (1C, CH₃), 45.8 (2C, Piperazin-CH₂).

⁷⁷Se-NMR: (DMSO-D₆, 95 MHz), δ [ppm] = 789.7 (1Se).

IR: ν [cm⁻¹] = 2923 (w), 2846 (w), 2827 (w), 2801 (w), 2764 (m), 2740 (w), 2681 (w), 1652 (vs), 1586 (m), 1474 (w), 1459 (m), 1442 (m), 1364 (w), 1315 (m), 1298 (m), 1285 (m), 1276 (m), 1235 (m), 1192 (w), 1133 (m), 1089 (w), 1075 (m), 1050 (w), 995 (m), 939 (w), 905

(m), 861 (w), 816 (m), 781 (m), 733 (vs), 668 (m), 653 (w), 532 (w), 479 (m), 420 (w), 404 (m).

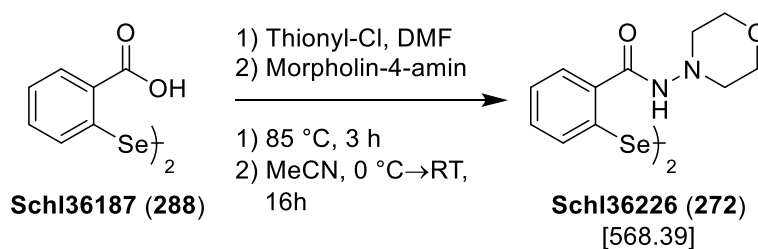
MS (ESI+): m/z (%) = 298 (100, $[M+H]^+$).

HRMS (ESI-): m/z für $M+H$ ($C_{12}H_{16}N_3OSe$):

ber.: 298.0453

gef.: 298.0716.

Darstellung von 2,2'-Diselandiylbis(*N*-morpholinobenzamid) (Schl36226; 272)



Nach **AAV9** aus **Schl36187** (1.00 mg, 4.15 mmol, 1.0 eq.), DMF (3 Tropfen) in Thionylchlorid (10 mL) und Morpholin-4-amin (1.3 mL, 13.68 mmol, 3.3 eq.) in MeCN (20 mL). Das Produkt wurde säulenchromatographisch (DCM:MeOH 20:1 + 0.1% NEt₃) gereinigt. Es wurden 177 mg (0.31 mmol, 8 %) des gewünschten Produkts **Schl36226** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (DCM:MeOH 20:1 + 0.1% NEt₃).

Smp.: 259 °C.

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 500 MHz), δ [ppm] = 9.76 (s, 2H, NH), 7.71 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 4H, Phenyl-CH), 7.40 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.33 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, Phenyl-CH), 3.69 (t, $^2J = 4.4$ Hz, Morpholin-CH₂), 2.92 (t, $^2J = 4.4$ Hz, Morpholin-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 165.1 (2C, CONH), 132.8 (2C, Phenyl-CH), 131.9 (2C, Phenyl-CH), 131.6 (2C, Phenyl-CH), 130.1 (2C, Phenyl-CH), 127.8 (2C, Phenyl-CH), 126.2 (2C, Phenyl-CH), 66.0 (4C, Morpholin-CH₂), 54.4 (4C, Morpholin-CH₂).

⁷⁷Se-NMR: (DMSO-D₆, 95 MHz), δ [ppm] = 442.9 (2Se).

IR: ν [cm⁻¹] = 3178 (w), 3047 (w), 3011 (w), 2947 (w), 2861 (w), 2838 (w), 1634 (m), 1619 (vs), 1584 (w), 1560 (m), 1455 (w), 1432 (w), 1389 (w), 1370 (w), 1320 (m), 1302 (w), 1281 (m), 1264 (m), 1126 (w), 1110 (s), 1091 (w), 1073 (w), 1029 (w), 1003 (m), 952 (w), 927 (m), 896 (m), 864 (w), 800 (w), 738 (m), 712 (w), 690 (m), 665 (m), 649 (m), 631 (m), 538 (m), 473 (m), 446 (w), 429 (w).

MS (ESI+): m/z (%) = 284 (30, [1/2M+H]⁺).

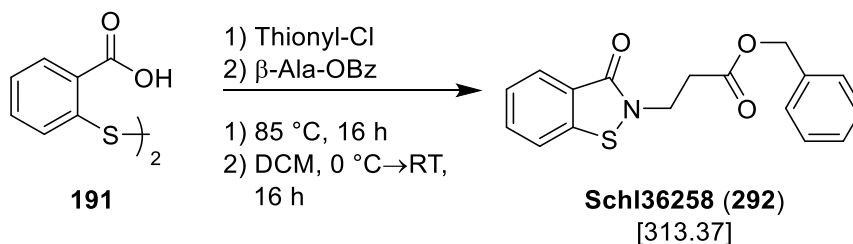
HRMS (ESI+): m/z für 1/2M+H ($C_{11}H_{13}N_2O_2Se$):

ber.: 285.0137 gef.: 285.0194.

m/z für M+H ($C_{22}H_{27}N_4O_4Se_2$):

ber.: 571.0357 gef.: 571.0367.

Darstellung von Benzyl-3-(3-oxobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)propanoat (Schl36258; 292)



Die Synthese wurde nach einer Vorschrift von Garneau-Tsodikova^[236] durchgeführt. In einem Rundkolben wurde 2,2'-Dithiodibenzoesäure (**191**, 3.00 g, 9.79 mmol, 1.0 eq.) in Thionylchlorid (25 mL, 2.55 mL/mmol) gelöst und 16 h bei 85 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in DCM (150 mL) aufgenommen. Eine Lösung des β -Ala-OBz (6.88 g, 19.58 mmol, 2.0 eq.) und NEt₃ (4.4 mL, 31.33 mmol, 3.2 eq.) in DCM (50 mL) wurde bei 0 °C langsam hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan:EtOAc 2:1) gereinigt. Es wurden 3.44 g (10.97 mmol, 56 %) des gewünschten Produkts **Schl36258** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (Cyclohexan:EtOAc 2:1).

¹H-NMR: (DMSO-D₆, 400 MHz), δ [ppm] = 7.96 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.86 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.69 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.44 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, Phenyl-CH), 7.33-7.29 (m, 5H, Benzyl-CH), 5.11 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 4.09 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, N-CH₂-CH₂), 2.82 (t, $^3J = 6.6$ Hz, N-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-D₆, 125 MHz), δ [ppm] = 170.6 (1C, COO), 164.4 (1C, CON), 140.7 (1C, Phenyl-C), 135.8 (1C, Phenyl-C), 131.8 (1C, Phenyl-C), 128.3 (2C, Phenyl-C), 128.0 (1C, Phenyl-C), 127.9 (2C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 125.5 (1C, Phenyl-C), 123.8 (1C, Phenyl-C), 121.8 (1C, Phenyl-C), 65.82 (1C, Benzyl-CH₂), 39.0 (1C, N-CH₂), 33.6 (1C, N-CH₂-CH₂).

MS (ESI+): m/z (%) = 314 (100, [M+H]⁺), 336 (90, [M+Na]⁺).

HRMS (ESI+): m/z für M+H (C₁₇H₁₆NO₃S):
ber.: 314.0845 gef.: 314.0851.

7. Literaturverzeichnis

-
- [1] WHO, "Neglected tropical diseases," https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/, aufgerufen am 08.10.2019
- [2] J. R. Herricks, P. J. Hotez, V. Wanga, L. E. Coffeng, J. A. Haagsma, M.-G. Basanez, G. Buckle, C. M. Budke, H. Carabin, E. M. Fèvre, et al., *PLoS Negl Trop Dis* **2017**, *11*, 1–21.
- [3] Center for Global Health, "CDC's Neglected Tropical Diseases Program," https://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/resources/ntd_factsheet.pdf, **2018**, aufgerufen am 08.10.2019.
- [4] S. A. L. Thétiot-Laurent, J. Boissier, A. Robert, B. Meunier, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 7936–7956.
- [5] V. Gelmedin, C. Dissous, C. G. Grevelding, *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 737–752.
- [6] D. Engels, L. Chitsulo, A. Montresor, L. Savioli, *Acta Trop.* **2002**, *82*, 139–146.
- [7] P. Mäder, G. A. Rennar, A. M. Peter Ventura, C. G. Grevelding, M. Schlitzer, *ChemMedChem* **2018**, *13*, 2374–2389.
- [8] D. Crompton, M. Pearson, *DFID Support to the Control of Neglected Tropical Diseases: The Context*, **2011**.
- [9] WHO, "Distribution of schistosomiasis, worldwide, 2012," https://www.who.int/schistosomiasis/Schistosomiasis_2012-01.png, **2012**, aufgerufen am 09.10.2019.
- [10] C. T. v. Siebhold, in *4. Band*, **1853**, pp. 53–76.
- [11] A. Berry, J. Fillaux, G. Martin-Blondel, J. Boissier, X. Iriart, B. Marchou, J. F. Magnaval, P. Delobel, *Euro Surveill.* **2016**, *21*, 1–4.
- [12] H. Moné, M. C. Holtfreter, J. F. Allienne, R. Mintsá-Nguéma, M. Ibikounlé, J. Boissier, A. Berry, G. Mitta, J. Richter, G. Mouahid, *Parasitol. Res.* **2015**, *114*, 4127–4133.

- [13] B. G. M. Jamieson, *Schistosoma Biology, Pathology and Control*, **2017**.
- [14] T. Elbaz, G. Esmat, *J. Adv. Res.* **2013**, 4, 445–452.
- [15] L. Chitsulo, D. Engels, A. Montresor, L. Savioli, *Acta Trop.* **2000**, 77, 41–51.
- [16] D. G. Colley, A. L. Bustinduy, W. Evan Secor, C. H. King, *Lancet* **2014**, 383, 2253–2264.
- [17] B. Gryseels, K. Polman, J. Clerinx, L. Kestens, *Lancet* **2006**, 368, 1106–1118.
- [18] G. Krautz-peterson, S. Camargo, K. Huggel, F. Verrey, C. B. Shoemaker, P. J. Skelly, *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 21767–21775.
- [19] P. J. Skelly, R. Pfeiffer, F. Verrey, C. B. Shoemaker, *Parasitology* **1999**, 119, 569–576.
- [20] H. L. Ash, C. P. Read, *J. Parasitol.* **1975**, 61, 378–379.
- [21] P. J. Fripp, *Comp. Biochem. Physiol.* **1967**, 23, 893–898.
- [22] S. Beckmann, T. Quack, C. Burmeister, C. Buro, T. Long, C. Dissous, C. G. Grevelding, *Parasitology* **2010**, 137, 497–520.
- [23] P. T. LoVerde, E. G. Niles, A. Osman, W. Wu, *Can. J. Zool.* **2004**, 82, 357–374.
- [24] CDC, “Life Cycle Schistosoma spp.,” <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>, aufgerufen am 09.10.2019.
- [25] M. A. Stirewalt, J. R. Hackey, *J. Parasitol.* **1956**, 42, 565–580.
- [26] M. A. Stirewalt, C. H. Dorsey, *Exp. Parasitol.* **1974**, 35, 1–15.
- [27] G. N. Gobert, M. Chai, D. P. McManus, *Parasitology* **2007**, 134, 453–460.
- [28] W. Kunz, *Trends Parasitol.* **2001**, 17, 227–231.
- [29] I. Popiel, P. F. Basch, *J. Exp. Zool.* **1984**, 232, 141–150.
- [30] A. W. Cheever, J. G. Macedonia, J. E. Mosimann, E. A. Cheever, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1994**, 50, 281–295.
- [31] Y. P. Wu, P. J. Lenting, A. G. M. Tielens, P. G. De Groot, J. J. Van Hellemond, *J. Thromb. Haemost.* **2007**, 5, 2146–2148.

- [32] E. J. P. and A. S. MacDonald, *Nat. Rev. Immunol.* **2002**, 2, 499–511.
- [33] J. Richter, T. El Scheich, E. Liot, I. Müller Stöver, D. Häussinger, J. Heukelbach, *HIV&more* **2010**, 3, 42–47.
- [34] S. Jauréguiberry, S. Ansart, L. Perez, M. Danis, F. Bricaire, E. Caumes, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, 76, 964–966.
- [35] F. J. Carod-Artal, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2008**, 102, 107–116.
- [36] M. L. Burke, M. K. Jones, G. N. Gobert, Y. S. Li, M. K. Ellis, D. P. McManus, *Parasite Immunol.* **2009**, 31, 163–176.
- [37] Z. A. Andrade, *Parasite Immunol.* **2009**, 31, 656–663.
- [38] E. F. Kjetland, P. D. Ndhlovu, E. Gomo, T. Mduluza, N. Midzi, L. Gwanzura, P. R. Mason, L. Sandvik, H. Friis, S. G. Gundersen, *Aids* **2006**, 20, 593–600.
- [39] E. Groll, *Adv. Pharmacol. Chemother.* **1984**, 20, 219–238.
- [40] R. Gönnert, P. Andrews, *Z. Parasitenkd.* **1977**, 52, 129–150.
- [41] J. Seubert, R. Pohlke, F. Loebich, *Experientia* **1977**, 33, 1036–1037.
- [42] D. Cioli, L. Pica-Mattoccia, *Parasitol. Res.* **2003**, 90, S3-9.
- [43] G. Webbe, C. James, *Zeitschrift für Parasitenkd.* **1977**, 52, 169–177.
- [44] P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke, J. Seubert, *Med. Res. Rev.* **1983**, 3, 147–200.
- [45] D. Cioli, L. Pica-Mattoccia, S. Archer, *Pharmac. Ther.* **1995**, 68, 35–85.
- [46] M. J. Doenhoff, D. Cioli, J. Utzinger, *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2008**, 21, 659–667.
- [47] A. Danso-Appiah, P. L. Olliaro, S. Donegan, D. Sinclair, J. Utzinger, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, CD000528.
- [48] W. E. Committee, *WHO Tech. Rep. Ser.* **2002**, 921, 1–57.
- [49] A. Garba, M. S. Lamine, A. Djibo, A. Tahirou, M. A. Aouami, A. Alfari, A. E. Phillips, A. Fenwick, J. Utzinger, *Acta Trop.* **2013**, 128, 318–325.
- [50] T. Meyer, H. Sekljic, S. Fuchs, H. Bothe, D. Schollmeyer, C. Miculka, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2009**, 3, e357.

- [51] M. H. Wu, C. C. Wei, Z. Y. Xu, H. C. Yuan, W. N. Lian, Q. J. Yang, M. Chen, Q. W. Jiang, C. Z. Wang, S. J. Zhang, et al., *Am J Trop Med Hyg* **1991**, *45*, 345–349.
- [52] A. Fenwick, L. Savioli, D. Engels, N. R. Bergquist, M. H. Todd, *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 509–515.
- [53] U. Staudt, G. Schmahl, G. Blaschke, H. Mehlhorn, *Parasitol. Res.* **1992**, *78*, 392–397.
- [54] F. Ronketti, A. V. Ramana, X. Chao-Ming, L. Pica-Mattoccia, D. Cioli, M. H. Todd, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4154–4157.
- [55] H. E. Allen, D. W. T. Crompton, N. De Silva, P. T. LoVerde, G. R. Olds, *Trends Parasitol.* **2002**, *18*, 381–382.
- [56] H. Rupe, W. Frey, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 673–683.
- [57] L. Pica-Mattoccia, D. Cioli, *Int. J. Parasitol.* **2004**, *34*, 527–533.
- [58] R. Pax, J. L. Bennett, R. Fetterer, *Arch. Pharmacol.* **1978**, *304*, 309–315.
- [59] P. Andrews, *Pharmacol. Ther.* **1985**, *29*, 129–156.
- [60] S.-H. Xiao, B. A. Catto, L. T. Webster Jr., *J. Infect. Dis.* **1985**, *151*, 1130–1137.
- [61] J. Portela, J. Boissier, B. Gourbal, V. Pradines, V. Collière, F. Coslédan, B. Meunier, A. Robert, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2012**, *6*, e1474.
- [62] A. B. Kohn, P. A. V Anderson, J. M. Roberts-Misterly, R. M. Greenberg, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 36873–36876.
- [63] M. C. Jeziorski, R. M. Greenberg, *Int. J. Parasitol.* **2006**, *36*, 625–632.
- [64] R. Pax, J. L. Bennett, R. Fetterer, *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1978**, *304*, 309–315.
- [65] L. Pica-Mattoccia, T. Orsini, A. Basso, A. Festucci, P. Liberti, A. Guidi, A. L. Marcatto-Maggi, S. Nobre-Santana, A. R. Troiani, D. Cioli, et al., *Exp. Parasitol.* **2008**, *119*, 332–335.
- [66] R. H. Fetterer, R. A. Pax, J. L. Bennett, *Eu. J. Pharmacol.* **1980**, *64*, 31–38.
- [67] Y. Matsumoto, G. Perry, R. J. C. Levine, R. Blanton, A. A. F. Mahmoud, M.

- Aikawa, *Nature* **1988**, 333, 76–78.
- [68] L. Pica-Mattoccia, C. Valle, A. Basso, A. R. Troiani, F. Vigorosi, P. Liberti, A. Festucci, D. Cioli, *Exp. Parasitol.* **2007**, 115, 344–351.
- [69] W. Harnett, J. R. Kusel, *Parasitology* **1986**, 93, 401–405.
- [70] P. J. Brindley, M. Strand, A. P. Norden, A. Sher, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1989**, 34, 99–108.
- [71] A. A. Sabah, C. Fletcher, G. Webbe, M. J. Doenhoff, *Exp. Parasitol.* **1985**, 60, 348–354.
- [72] J. D. Chan, P. M. Cupit, G. S. Gunaratne, J. D. McCorvy, Y. Yang, K. Stoltz, T. R. Webb, P. I. Dosa, B. L. Roth, R. Abagyan, et al., *Nat. Commun.* **2017**, 8, 1–7.
- [73] S. D. Melman, M. L. Steinauer, C. Cunningham, L. S. Kubatko, I. N. Mwangi, N. B. Wynn, M. W. Mutuku, D. M. S. Karanja, D. G. Colley, C. L. Black, et al., *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2009**, 3, e504.
- [74] F. F. Stelma, S. Sall, B. Daff, S. Sow, M. Niang, B. Gryseels, *J. Infect. Dis.* **1997**, 176, 304–307.
- [75] A. Danso-Appiah, S. J. De Vlas, *Trends Parasitol.* **2002**, 18, 125–129.
- [76] B. Gryseels, A. Mbaye, S. J. De Vlas, F. F. Stelma, F. Guissé, L. Van Lieshout, D. Faye, M. Diop, A. Ly, L. A. Tchuem-Tchuenté, et al., *Trop. Med. Int. Heal.* **2001**, 6, 864–873.
- [77] D. Alonso, J. Muñoz, J. Gascón, M. E. Valls, M. Corachan, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2006**, 74, 342–344.
- [78] W. Wang, L. Wang, Y.-S. Liang, *Parasitol. Res.* **2012**, 111, 1871–1877.
- [79] Y. Dong, J. Chollet, M. Vargas, N. R. Mansour, Q. Bickle, Y. Alnouti, J. Huang, J. Keiser, J. L. Vannerstrom, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2481–2484.
- [80] S. Guglielmo, D. Cortese, F. Vottero, B. Rolando, V. P. Kommer, D. L. Williams, R. Fruttero, A. Gasco, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 135–145.
- [81] J. J. Yang, J. Boissier, J. L. Chen, H. Yao, S. Yang, A. Rognon, C. Qiao, *Future Med. Chem.* **2015**, 7, 713–725.

- [82] V. B. R. da Silva, B. Boucherle, J. El-Methni, B. Hoffmann, A. L. da Silva, A. Fortune, M. do Carmo Alvares de Lima, A. Thomas, *SAR QSAR Environ. Res.* **2019**, *30*, 383–401.
- [83] WHO, *World Health Organization Model List of Essential Medicines*, **2019**.
- [84] W. Kikuth, R. Gönnert, H. Mauss, *Naturwissenschaften* **1946**, *33*, 253.
- [85] D. M. Blair, F. Hawking, et al., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1949**, *4*, 68–80.
- [86] D. M. Blair, F. G. Loveridge, C. V. Meeser, W. F. Ross, *Lancet* **1949**, *1*, 344–346.
- [87] D. A. Berberian, H. Freele, D. Rosi, E. W. Dennis, S. Archer, *Am. J. Trop. Med. Hygiene* **1967**, *16*, 487–491.
- [88] D. Rosi, G. Peruzotti, E. W. Dennis, D. A. Berberian, H. Freele, B. F. Tullar, S. Archer, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 867–876.
- [89] P. E. Hartman, K. Levine, Z. Hartman, H. Berger, *Science*. **1971**, *172*, 1058–1060.
- [90] J. A. Moore, *Nature* **1972**, *239*, 107–109.
- [91] H. C. Richards, R. Forster, *Nature* **1969**, *222*, 581–582.
- [92] R. Foster, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1987**, *81*, 55–59.
- [93] M. J. Doenhoff, J. R. Kusel, G. C. Coles, D. Cioli, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2002**, *96*, 465–469.
- [94] N. Katz, E. P. Dias, N. Araujo, C. P. Souza, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **1973**, *7*, 381–387.
- [95] L. Pica-Mattoccia, D. Carlini, A. Guidi, V. Cimica, F. Vigorosi, D. Cioli, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2006**, *101*, 307–312.
- [96] C. L. L. Valentim, D. Cioli, F. D. Chevalier, X. Cao, A. B. Taylor, S. P. Holloway, L. Pica-Mattoccia, A. Guidi, A. Basso, I. J. Tsai, et al., *Science*. **2013**, *342*, 1385–1389.
- [97] W. B. Jansma, S. H. Rogers, C. L. Liu, E. Bueding, *Am. J. Trop. Med. Hygiene* **1977**, *26*, 926–936.

- [98] D. Cioli, L. Pica-Mattoccia, S. Archer, *Parasitol. Today* **1993**, 9, 162–166.
- [99] J. B. Christopherson, M. D. Cantab, F. R. C. P. Lond, F. R. C. S. Eng, *Lancet* **1918**, 325–327.
- [100] G. Ribeiro-dos-Santos, S. Verjovski-Almeida, L. C. C. Leite, *Parasitol. Res.* **2006**, 99, 505–521.
- [101] M. J. Miller, H. P. Lyon, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1955**, 4, 1049–1056.
- [102] P. C. Gopalratnam, N. S. Mason, R. E. Sparks, *Hum. Press Inc.* **1984**, 213–220.
- [103] E. Bueding, J. M. Mansour, *Brit. J. Pharmacol.* **1957**, 12, 159–165.
- [104] E. Bueding, J. Fisher, *Biochem. Pharmacol.* **1966**, 15, 1197–1211.
- [105] T. E. Mansour, E. Bueding, *Brit. J. Pharmacol.* **1954**, 9, 459–462.
- [106] G. A. H. Buttle, M. T. Khayyal, *Nature* **1962**, 194, 780–781.
- [107] A. Bloom, *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh).* **1981**, 49, 109–113.
- [108] L. M. Werbel, P. E. Thompson, *J. Med* **1967**, 10, 32–36.
- [109] E. Doehring, H. Feldmeier, A. A. Dafalla, J. H. H. Ehrich, U. Vester, U. Poggensee, *J. Infect. Dis.* **1984**, 149, 615–620.
- [110] S. Reddy, J. M. V. Oomen, D. R. Bell, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1975**, 69, 73–76.
- [111] J. M. Jewsbury, M. J. Cooke, M. C. Weber, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1977**, 71, 67–83.
- [112] I. Nordgren, M. Bergström, B. Holmstedt, M. Sandoz, *Arch. Toxicol.* **1978**, 41, 31–41.
- [113] M. Camacho, R. Tarrab-Hazdai, B. Espinoza, R. Aron, A. Agnew, *Parasitology* **1994**, 108, 153–160.
- [114] D. A. Denham, R. J. Holdsworth, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1971**, 65, 696.
- [115] C. H. King, E. M. Muchiri, J. H. Ouma, *Emerg. Infect. Dis.* **2000**, 6, 585–594.
- [116] H. P. Striebel, *Experientia* **1976**, 32, 457–458.
- [117] M. Voge, E. Bueding, *Exp. Parasitol.* **1980**, 50, 251–259.

- [118] R. P. Batzinger, E. Bueding, H. Popper, *Hepatology* **1981**, 1, 21–27.
- [119] J. H. Beumer, H. Tawbi, *Curr. Clin. Pharmacol.* **2010**, 5, 196–208.
- [120] W. S. Xu, R. B. Parmigiani, P. A. Marks, *Oncogene* **2007**, 26, 5541–5552.
- [121] P. Loidl, *Chromosoma* **1994**, 103, 441–449.
- [122] A. Mai, S. Massa, D. Rotili, I. Cerbara, S. Valente, R. Pezzi, S. Simeoni, R. Ragna, *Med. Res. Rev.* **2005**, 25, 261–309.
- [123] R. J. Pierce, F. Dubois-Abdeselem, J. Lancelot, L. Andrade, G. Oliveira, *Curr. Pharm. Des.* **2012**, 18, 3567–3578.
- [124] F. Oger, F. Dubois, S. Caby, C. Noël, J. Cornette, B. Bertin, M. Capron, R. J. Pierce, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, 377, 1079–1084.
- [125] G. S. Hailu, D. Robaa, M. Forgione, W. Sippl, D. Rotili, A. Mai, *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 4780–4804.
- [126] N. Tsuji, M. Kobayashi, K. Nagashima, Y. Wakiska, K. Koizumi, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1976**, 29, 1–6.
- [127] A. Azzi, C. Cosseau, C. Grunau, *Exp. Parasitol.* **2009**, 121, 288–291.
- [128] F. Dubois, S. Caby, F. Oger, C. Cosseau, M. Capron, C. Grunau, C. Dissous, R. J. Pierce, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2009**, 168, 7–15.
- [129] C. J. Phiel, F. Zhang, E. Y. Huang, M. G. Guenther, M. A. Lazar, P. S. Klein, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 36734–36741.
- [130] S. Kannan, J. Melesina, A.-T. Hauser, A. Chakrabarti, T. Heimbürg, K. Schmidtkunz, A. Walter, M. Marek, R. J. Pierce, C. Romier, et al., *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, 54, 3005–3019.
- [131] T. Heimbürg, A. Chakrabarti, J. Lancelot, M. Marek, J. Melesina, A. T. Hauser, T. B. Shaik, S. Duclaud, D. Robaa, F. Erdmann, et al., *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 2423–2435.
- [132] S. R. Hubbard, J. H. Till, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, 69, 373–98.
- [133] M. Berriman, B. J. Haas, P. T. Loverde, R. A. Wilson, G. P. Dillon, G. C. Cerqueira, S. T. Mashiyama, B. Al-Lazikani, L. F. Andrade, P. D. Ashton, et al., *Nature* **2009**, 460, 352–358.

- [134] L. F. Andrade, L. A. Nahum, L. G. Avelar, L. L. Silva, A. Zerlotini, J. C. Ruiz, G. Oliveira, *BMC Genomics* **2011**, *12*, 215.
- [135] C. Dissous, A. Ahier, N. Khayath, *BioEssays* **2007**, *29*, 1281–1288.
- [136] S. Omura, Y. Iwai, Y. Takahashi, N. Sadakane, A. Nakagawa, O. Hithoshi, Y. Hasegawa, T. Ikai, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1979**, *32*, 255–261.
- [137] H. Fukazawa, P. M. Li, Y. Yamamoto, S. Murakami, S. Mizuno, Y. Uehara, *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1661–1671.
- [138] Y. Uehara, Y. Murakami, S. Mizuno, S. Kawalt, *Virology* **1988**, *164*, 294–298.
- [139] J. Knobloch, W. Kunz, C. G. Grevelding, *Int. J. Parasitol.* **2006**, *36*, 1261–1272.
- [140] J. M. Oliver, D. L. Burg, B. S. Wilson, J. L. McLaughlin, R. L. Geahlen, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 29697–29703.
- [141] T. Willeke, J. Schymeinsky, P. Prange, S. Zahler, B. Walzog, *J. Leukoc. Biol.* **2003**, *74*, 260–269.
- [142] S. Beckmann, C. Buro, C. Dissous, J. Hirzmann, C. G. Grevelding, *PLoS Pathog.* **2010**, *6*, e1000769.
- [143] P. W. Manley, S. W. Cowan-Jacob, E. Buchdunger, D. Fabbro, G. Fendrich, P. Furet, T. Meyer, J. Zimmermann, *Eur. J. Cancer* **2002**, *38*, S19–S27.
- [144] B. J. Druker, M. Talpaz, D. J. Resta, B. Peng, E. Buchdunger, J. M. Ford, N. B. Lydon, H. Kantarjian, R. Capdeville, S. Ohno-Jones, et al., *N. Engl. J. Med.* **2001**, *344*, 1031–1037.
- [145] R. A. Larson, B. J. Druker, F. Guilhot, S. G. O'Brien, G. J. Riviere, T. Krahne, I. Gathmann, Y. Wang, *Blood* **2008**, *111*, 4022–4028.
- [146] S. Beckmann, C. G. Grevelding, *Int. J. Parasitol.* **2010**, *40*, 521–526.
- [147] S. Beckmann, T. Long, C. Scheld, R. Geyer, C. R. Caffrey, C. G. Grevelding, *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **2014**, *4*, 287–295.
- [148] C. Buro, S. Beckmann, K. C. Oliveira, C. Dissous, K. Cailliau, R. J. Marhöfer, P. M. Selzer, S. Verjovski-Almeida, C. G. Grevelding, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e2923.
- [149] S. Beckmann, S. Hahnel, K. Cailliau, M. Vanderstraete, E. Browaeys, C.

- Dissous, C. G. Grevelding, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 42325–42336.
- [150] M. A. van Agtmael, T. A. Eggelte, C. J. van Boxtel, *TiPS* **1999**, *20*, 199–205.
- [151] Y. Li, *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, *33*, 1141–1146.
- [152] K. M. De Cock, *J. Infect.* **1984**, *8*, 5–12.
- [153] X. Shuhua, B. A. Catto, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1557–1562.
- [154] J. Q. You, J. Y. Mei, X. Shuhua, *Acta Pharmacol. Sin.* **1992**, *13*, 280–284.
- [155] X. Shuhua, J. Utzinger, J. Chollet, Y. Endriss, E. K. N'Goran, M. Tanner, *Int. J. Parasitol.* **2000**, *30*, 1001–1006.
- [156] WHO, *World Malaria Report 2018*, **2018**.
- [157] C. O. Obonyo, E. M. O. Muok, P. N. M. Mwinzi, *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10*, 603–611.
- [158] J. Utzinger, M. Tanner, J. Keiser, *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10*, 579–581.
- [159] S. J. Fairweather-Tait, Y. Bao, M. R. Broadley, R. Collings, D. Ford, J. E. Hesketh, R. Hurst, *Antioxid. Redox Signal.* **2011**, *14*, 1337–1383.
- [160] C. Sanmartin, D. Plano, M. Font, J. A. Palop, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4635–4650.
- [161] A. P. Fernandes, V. Gandin, *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1850*, 1642–1660.
- [162] L. Björkhem-Bergman, K. Jönsson, L. C. Eriksson, J. M. Olsson, S. Lehmann, C. Paul, M. Björnstedt, *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 1875–1884.
- [163] M. Selenius, A. P. Fernandes, O. Brodin, M. Björnstedt, A. K. Rundlöf, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *75*, 2092–2099.
- [164] N. Xiang, R. Zhao, W. Zhong, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2009**, *63*, 351–362.
- [165] M. P. Rigobello, V. Gandin, A. Folda, A. K. Rundlöf, A. P. Fernandes, A. Bindoli, C. Marzano, M. Björnstedt, *Free Radic. Biol. Med.* **2009**, *47*, 710–721.
- [166] V. Králová, S. Benešová, M. Červinka, E. Rudolf, *Toxicol. Vitr.* **2012**, *26*, 258–268.

- [167] R. Lesser, R. Weiss, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1924**, 57, 1077–1082.
- [168] C. F. Yang, H.-M. Shen, C.-N. Ong, *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, 374, 142–152.
- [169] L. Engman, I. Cotgreave, M. Angulo, C. W. Taylor, G. D. Paine-Murrieta, G. Powis, *Anticancer Res.* **1997**, 17, 4599–4605.
- [170] S. Barua, J. Y. Kim, M. A. Yenari, J. E. Lee, *IBRO Reports* **2019**, 7, 59–69.
- [171] I. A. Cotgreave, S. K. Duddy, G. E. N. Kass, D. Thompson, P. Moldéus, *Biochem. Pharmacol.* **1989**, 38, 649–656.
- [172] H. Sui, W. Wang, P. H. Wang, L. S. Liu, *Hypertens. Res.* **2005**, 28, 249–254.
- [173] T. Yamaguchi, K. Sano, K. Takakura, I. Saito, Y. Shinohara, T. Asano, H. Yasuhara, *Stroke* **1998**, 29, 12–17.
- [174] Z. Q. Jia, S. Q. Li, W. Q. Qiao, W. Z. Xu, J. W. Xing, J. T. Liu, H. Song, Z. Y. Gao, B. W. Xing, X. J. He, *Neurosci. Lett.* **2018**, 678, 110–117.
- [175] M. Kalayci, O. Coskun, F. Cagavi, M. Kanter, F. Armutcu, S. Gul, B. Acikgoz, *Neurochem. Res.* **2005**, 30, 403–410.
- [176] L. Grobler, S. Nagpal, T. D. Sudarsanam, D. Sinclair, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, CD006086.
- [177] M. T. Harris, D. M. Walker, M. E. Drew, W. G. Mitchell, K. Dao, C. E. Schroeder, D. P. Flaherty, W. S. Weiner, J. E. Golden, J. C. Morris, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57, 3731–3737.
- [178] K. Slavic, U. Straschil, L. Reininger, C. Doerig, C. Morin, R. Tewari, S. Krishna, *Mol. Microbiol.* **2010**, 75, 1402–1413.
- [179] E. R. Sharlow, T. A. Lyda, H. C. Dodson, G. Mustata, M. T. Morris, S. S. Leimgruber, K. H. Lee, Y. Kashiwada, D. Close, J. S. Lazo, et al., *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, 4, e659.
- [180] A. Debnath, A. T. Nelson, A. Silva-Olivares, M. Shibayama, D. Siegel, J. H. McKerrow, *Front. Microbiol.* **2018**, 9, 414.
- [181] A. Degrossoli, W. W. Arrais-Silva, M. C. Colhone, F. R. Gadelha, P. P. Joazeiro,

- S. Giorgio, *Scand. J. Immunol.* **2011**, 74, 165–175.
- [182] H. M. Alger, D. L. Williams, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2002**, 121, 129–139.
- [183] J. Liu, D. H. Dyer, J. Cheng, J. Wang, S. Wang, Z. Yang, X. Wang, W. Hu, *Parasites and Vectors* **2013**, 6, 1–10.
- [184] G. Boumis, F. Angelucci, A. Bellelli, M. Brunori, D. Dimastrogiovanni, A. E. Miele, *Protein Sci.* **2011**, 20, 1069–1076.
- [185] A. N. Kuntz, E. Davioud-Charvet, A. A. Sayed, L. L. Califf, J. Dessolin, E. S. J. Arnér, D. L. Williams, *PLoS Med.* **2007**, 4, e206.
- [186] G. R. Sue, Z. C. Ho, K. Kim, *Free Radic. Biol. Med.* **2005**, 38, 1543–1552.
- [187] A. A. Sayed, S. K. Cook, D. L. Williams, *J. Biol. Chem.* **2006**, 281, 17001–17010.
- [188] A. Colciago, P. Negri-Cesi, F. Celotti, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2002**, 110, 22–26.
- [189] E. S. Kang, K. Iwata, K. Ikami, S. A. Ham, H. J. Kim, K. C. Chang, J. H. Lee, J. H. Kim, S. B. Park, J. H. Kim, et al., *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, 50, 680–688.
- [190] J. Rath, V. S. Gowri, S. C. Chauhan, P. K. Padmanabhan, N. Srinivasan, R. Madhubala, *Gene* **2009**, 429, 1–9.
- [191] R. Tammali, A. Saxena, S. K. Srivastava, K. V. Ramana, *Endocrinology* **2010**, 151, 2140–2150.
- [192] GeneDB, “GeneDB ID Smp_053220,” https://www.genedb.org/#/gene/Smp_053220, aufgerufen am 23.10.2019.
- [193] P. Mäder, A. S. Blohm, T. Quack, K. Lange-Grünweller, A. Grünweller, R. K. Hartmann, C. G. Grevelding, M. Schlitzer, *ChemMedChem* **2016**, 11, 1459–1468.
- [194] P. Mäder, Synthese Und Biologische Testung von Biarylalkylcarbonsäure-Derivaten Und Dithiocarbamat-Derivaten Als Potentielle Anthelmintische Wirkstoffe Gegen Schistosoma Mansoni, Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **2016**.
- [195] M. Eisenmann, H. Steuber, M. Zentgraf, M. Altenkämper, R. Ortmann, J. Perruchon, G. Klebe, M. Schlitzer, *ChemMedChem* **2009**, 4, 809–819.

- [196] A. Julius, W. Hopper, *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *109*, 708–715.
- [197] C. Veeresham, A. R. Rao, K. Asres, *Phytother. Res.* **2014**, *28*, 317–333.
- [198] C. E. Arend, Synthese Und Biologische Testung von Rhodanin-Derivaten, Basierend Auf Bekannten Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Als Potentielle Anthelmitische Wirkstoffe, Masterarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2019**.
- [199] A. M. Peter, Synthese von Biarylalkylcarbonsäure- Derivaten Gegen Schistosoma Mansoni, Masterarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2016**.
- [200] M. Eisenmann, Struktur-Basiertes Wirkstoffdesign Neuer Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2007**.
- [201] D. E. Uehling, K. H. Donaldson, D. N. Deaton, C. E. Hyman, E. E. Sugg, D. G. Barrett, R. G. Hughes, B. Reitter, K. K. Adkison, M. E. Lancaster, et al., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 567–583.
- [202] M. N. S. Rad, S. Maghsoudi, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 70335–70342.
- [203] B. Wang, Z. Liu, Z. Ma, M. Li, L. Du, *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 245–249.
- [204] L. Ros-Blanco, J. Anido, R. Bosser, J. Esté, B. Clotet, A. Kosoy, L. Ruíz-Ávila, J. Teixidó, J. Seoane, J. I. Borrell, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7560–7570.
- [205] A. Luxenburger, **2003**, *59*, 6045–6049.
- [206] Y. Zhang, J. J. Plattner, Y. R. Freund, E. E. Easom, Y. Zhou, J. Gut, P. J. Rosenthal, D. Waterson, F. Gamo, I. Angulo-barturen, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 644–651.
- [207] S. Yoganathan, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 602–605.
- [208] A. S. Reddy, M. S. Kumar, G. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6285–6288.
- [209] J. M. Khurana, S. Chauhan, G. Bansal, *Monatshefte fur Chemie* **2004**, *135*, 83–87.
- [210] T. L. Riss, A. L. Niles, L. Minor, *Assay Guid. Man.* **2015**, 1–23.
- [211] Roche, *Cell Prolif.* **2007**, *1*, 1–4.
- [212] A. S. Mayhoub, L. Marler, T. P. Kondratyuk, E. Park, J. M. Pezzuto, M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 510–520.

- [213] V. Palani, J. Chen, T. R. Hoye, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6312–6315.
- [214] S. T. Ezmirly, A. S. Shawali, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1743–1750.
- [215] L. Lykke, B. D. Carlsen, R. S. Rambo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11296–11299.
- [216] G. Tsolomiti, K. Tsolomiti, A. Tsolomitis, *Heterocycl. Commun.* **2011**, *13*, 161–164.
- [217] M. M. Andrade, M. T. Barros, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 245–247.
- [218] S. J. Balkrishna, S. S. Kumar, G. K. Azad, B. S. Bhakuni, P. Panini, N. Ahalawat, R. S. Tomar, M. R. Detty, S. S. Kumar, S. J. Balkrishna, et al., *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1215–1219.
- [219] A. J. Pacuła, K. B. Kaczor, J. Antosiewicz, A. Długosz, A. Janecka, T. Janecki, A. Wojtczak, J. Ścianowski, C. Santi, L. Bagnoli, et al., *Molecules* **2017**, *22*, 492.
- [220] M. Pietka-Ottlik, P. Potaczek, E. Piasecki, J. Mlochowski, *Molecules* **2010**, *15*, 8214–8228.
- [221] S. Shaaban, A. Negm, M. A. Sobh, L. A. Wessjohann, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 190–201.
- [222] J. Młochowski, K. Kloc, L. Syper, A. D. Inglot, E. Piasecki, *Liebigs Ann. der Chemie* **1993**, *1993*, 1239–1244.
- [223] D. N. Korolev, N. A. Bumagin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4225–4229.
- [224] M. T. Barho, Entwicklung von Neuroprotektiven Wirkstoffen Basierend Auf Amiden Des 4-Phenoxylanilins Und Verwandten Verbindungen, Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **2015**.
- [225] S. Qiang, C. Wang, X. Li, Y. Wang, L. Guo, S. Ma, *Chem. Biol. Drug. Des.* **2016**, *87*, 257–264.
- [226] V. Palani, J. Chen, T. R. Hoye, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6312–6315.
- [227] H. Yoneyama, Y. Usami, S. Komeda, S. Harusawa, *Synthesis* **2013**, *45*, 1051–1059.
- [228] G. Tsolomiti, K. Tsolomiti, A. Tsolomitis, *Heterocycl. Commun.* **2007**, *13*, 161–164.

- [229] M. M. Andrade, M. T. Barros, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 245–247.
- [230] M. Fardis, H. Jin, S. Jabri, R. Z. Cai, M. Mish, M. Tsiang, C. U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4031–4035.
- [231] E. Nuti, F. Casalini, S. Santamaria, P. Gabelloni, S. Bendinelli, E. Da Pozzo, B. Costa, L. Marinelli, V. La Pietra, E. Novellino, et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2617–2629.
- [232] R. Samala, B. Patro, M. K. Basu, N. S. K. Rao, K. Mukkanti, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3624–3626.
- [233] B. Bennacer, D. Trubuil, C. Rivalle, D. S. Grierson, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4561–4568.
- [234] A. O. H. El-Nezhawy, A. Farouk Eweas, M. A. A. Radwan, T. B. A. El-Naggar, *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, *53*, 271–279.
- [235] S. N. Thore, S. V. Gupta, K. G. Baheti, S. N. T. Sunil, V. G. Kamalkishor, *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3802–3811.
- [236] H. X. Ngo, S. K. Shrestha, K. D. Green, S. Garneau-Tsodikova, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 6298–6306.

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Synthese und *in vitro*-Testung von Biarylalkylcarbonsäure- und Ebselen-Derivaten
gegen *Schistosoma mansoni*“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der
von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder
sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner
anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken
gedient.

Marburg, den 08.01.2020

.....

(Unterschrift mit Vor- und Zuname)

9. Lebenslauf

10. Tabellarischer Anhang der *in vitro*-Testung

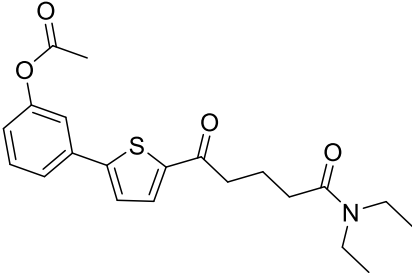
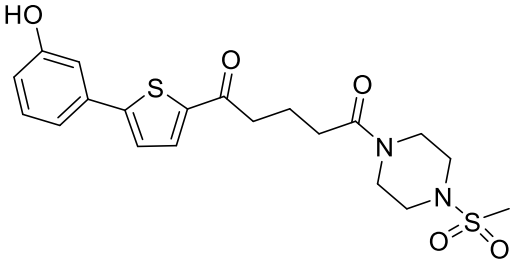
Erläuterungen zur Spalte der

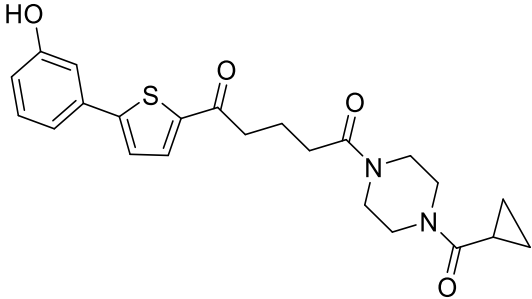
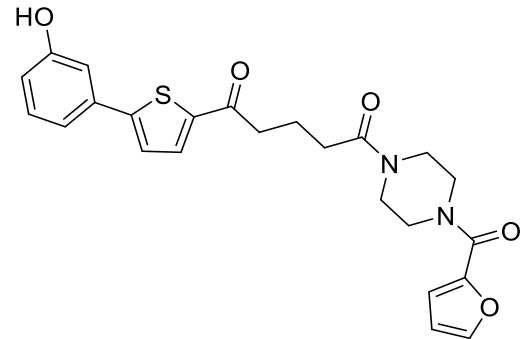
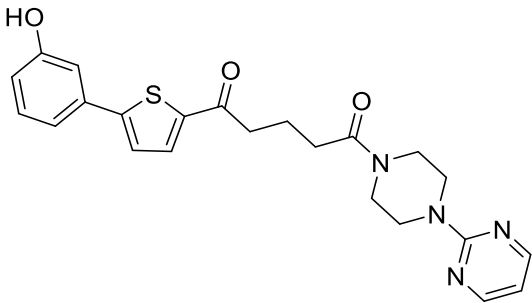
- **Wirksamkeit:** Die Wirksamkeit wurde mit dem Buchstaben A (*activity*) definiert. Die hochgestellten Buchstaben zeigen die beobachteten Phänotypen nach einem Beobachtungszeitraum von 72 h.
 - L: *lethal* (Letal für die Schistosomen)
 - T: *tegumental damage* (Tegumentschäden)
 - O: *damage of organs* (Organschäden)
 - P: *decreased pairing stability* (Reduktion der Paarungsstabilität)
 - E: *decreased egg number production* (Reduktion der Eiproduktion)
- **Paare angesaugt/nicht angesaugt:** Anzahl der noch vorhandenen Schistosomenpaare (von insgesamt 10 *S. mansoni*-Pärchen) nach Beobachtungszeiträumen von 24 h, 48 h und 72 h. Hier wurde zudem unterschieden, ob die Pärchen an der Petrischale angesaugt oder nicht angesaugt waren. Je mehr Schistosomenpärchen gepaart und angesaugt vorlagen, desto schlechter aktiv wurde die Substanz eingeschätzt. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt. Hierzu wurden der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.
- ♂ **angesaugt/nicht angesaugt:** Anzahl entpaarter Männchen nach Beobachtungszeiträumen von 24 h, 48 h und 72 h. Zusätzlich wurde unterschieden, ob die Männchen an der Petrischale angesaugt oder nicht angesaugt vorlagen. Je mehr entpaarte Männchen vorlagen und diese zudem nicht an der Petrischale angesaugt waren, desto stärker aktiv wurde die Substanz bewertet. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt. Hierzu wurden der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.
- ♀ **angesaugt/nicht angesaugt:** Anzahl entpaarter Weibchen nach Beobachtungszeiträumen von 24 h, 48 h und 72 h. Zusätzlich wurde unterschieden, ob die Weibchen an der Petrischale angesaugt oder nicht angesaugt vorlagen. Je mehr entpaarte Weibchen vorhanden und diese zudem

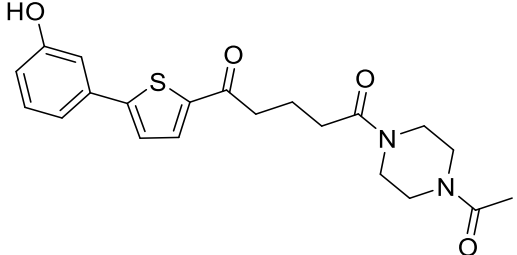
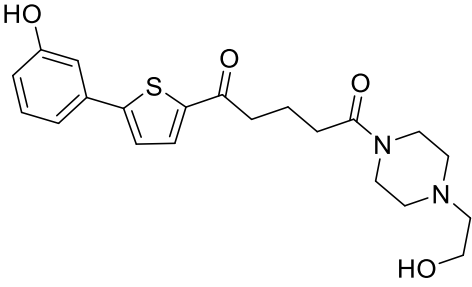
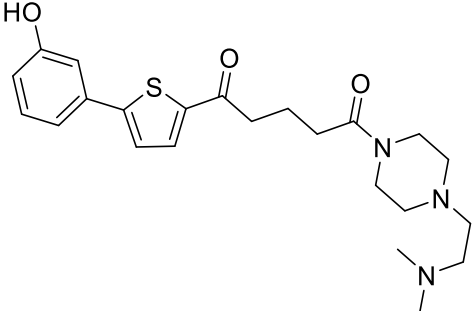
nicht an der Petrischale angesaugt waren, desto stärker aktiv wurde die Substanz bewertet. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt. Hierzu wurden der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.

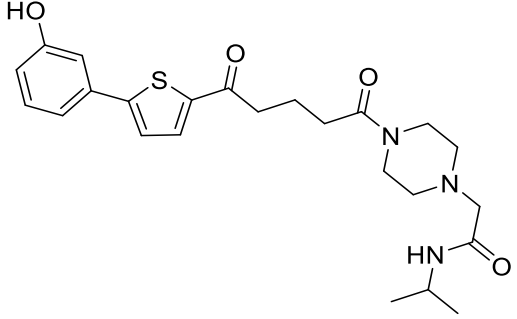
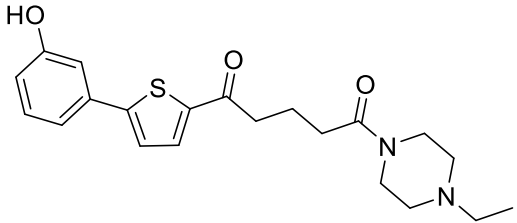
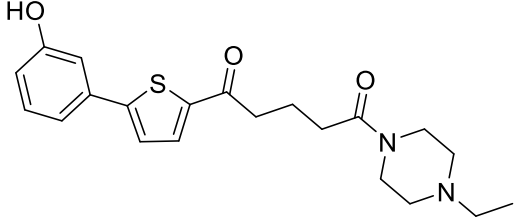
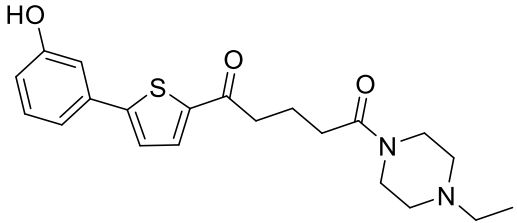
- **Eizahlen (24/48/72h):** Absolute Anzahl an gelegten Schistosomeneiern, die alle 24 h für drei aufeinanderfolgende Tage gezählt wurden. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt. Hierzu wurden der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.
- **Eizahlen normiert auf DMSO in % (24/48/72h):** Die Anzahl an gelegten Schistosomeneiern wurde auf die DMSO Negativ-Kontrolle normiert. Hier wurde ebenfalls der Wert für alle 24 h für drei aufeinanderfolgende Tage angegeben. Dies dient zur besseren Vergleichbarkeit der Substanzen untereinander. Bei aktiven Substanzen wurde das Experiment insgesamt dreimal wiederholt. Hierzu wurden der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Es wurde stets auf ganze Zahlen gerundet.
- **Phänotypen:** Zusätzlich zu den schon oben genannten Kriterien wurden bei einigen Substanzen weitere Phänotypen beobachtet. Diese sind in der „Phänotypen“-Spalte der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

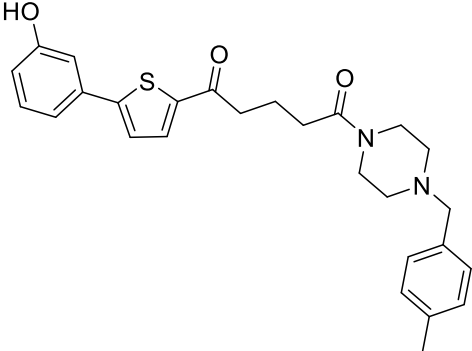
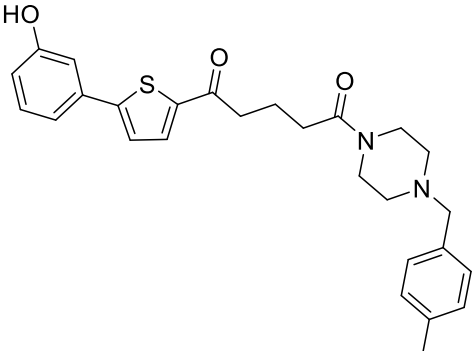
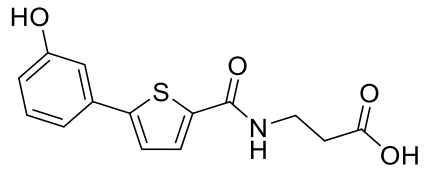
Biologische Testung der Substanzen

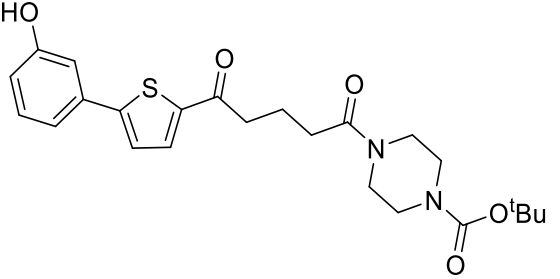
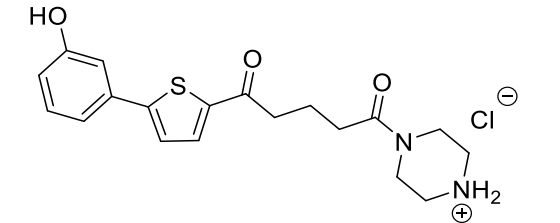
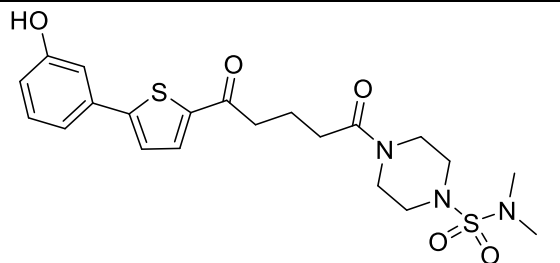
Substanz- Bezeichnung	Konzentration	Struktur	Wirksamkeit	Paare		♂		♀		Eizahlen (24/48/72h)	Eizahlen normiert auf DMSO in % (24/48/72h)	Phänotypen
				angesaugt	nicht angesaugt	angesaugt	nicht angesaugt	angesaugt	nicht angesaugt			
Schl 36- 004	25 µM		-	9	1	0	0	0	0	371	210	-
				9	1	0	0	0	0	165	55	
				9	1	0	0	0	0	231	28	
Schl 36- 016	25 µM		-	8	2	0	0	0	0	40	23	-
				7	2	0	1	0	1	56	19	
				6	3	0	1	0	1	182	22	

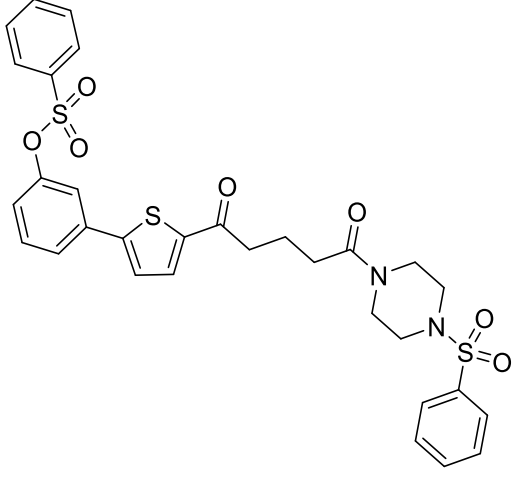
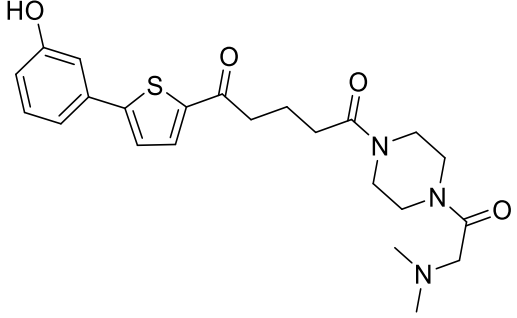
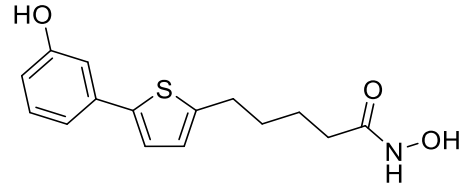
Schl 36- 018	25 μM		-	9 9 9	1 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	163 234 263	93 78 32	-
Schl 36- 019	25 μM		-	9 8 7	1 1 2	0 0 1	0 1 1	0 0 1	0 1 1	97 126 251	55 42 31	-
Schl 36- 020	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	52 140 409	30 47 50	-

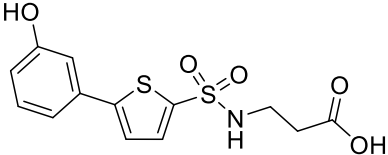
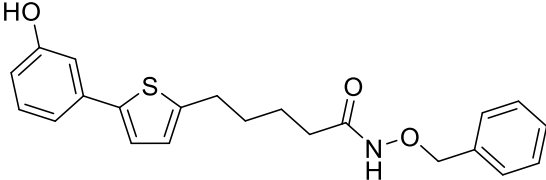
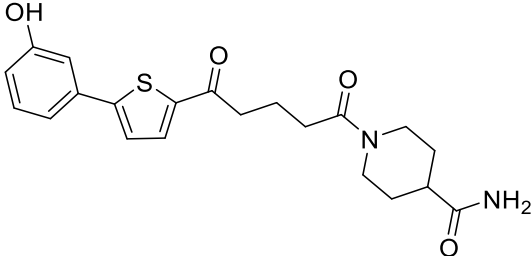
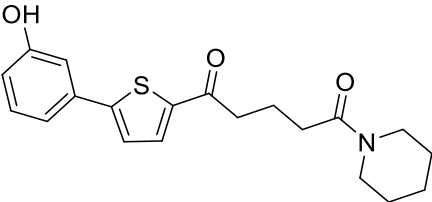
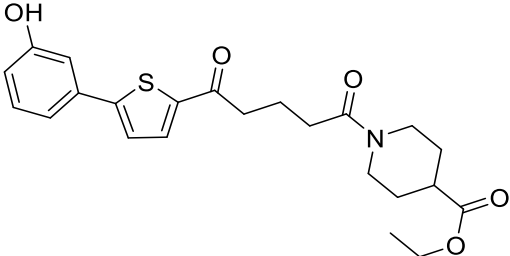
Schl 36- 021	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	102 216 358	58 72 44	-
Schl 36- 022	25 μM		-	9 8 9	0 1 1	0 1 0	1 0 0	0 0 0	1 1 0	184 267 364	105 89 45	-
Schl 36- 023	25 μM		-	9 10 10	1 0 0	1 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0	69 205 297	39 69 36	-

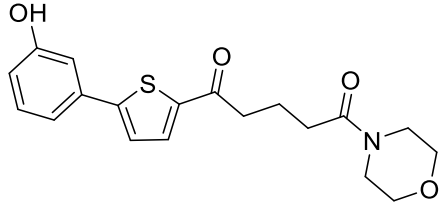
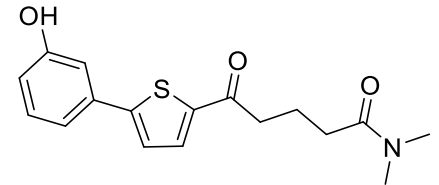
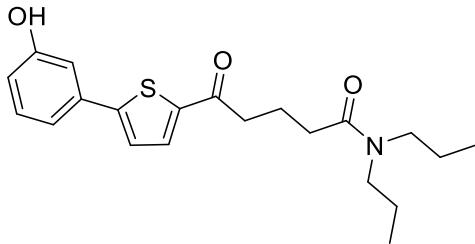
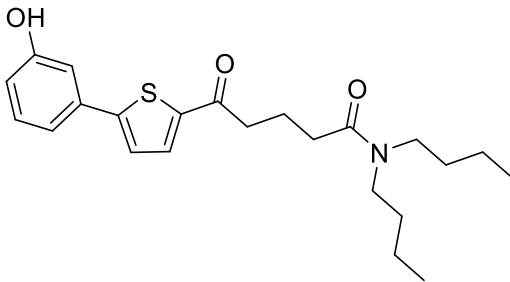
Schl 36- 024	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	104 226 428	59 76 53	-
Schl 36- 025	25 μM		AOPE	1±0 0±0 0±0	1±1 0±1 0±1	5±1 1±1 1±1	3±1 9±1 9±1	1±1 1±1 0±0	8±1 9±1 10±1	148±45 19±8 4±1	130±56 5±2 1±0.2	Starke Darmdilatation und -peristaltik bei ♀ und ♂
	15 μM		AOPE	10 2 0	0 1 0	0 5 5	0 2 5	0 3 5	0 4 5	161 197 79	161 81 23	Darmdilatation bei ♂
	10 μM		-	9 10 10	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	122 332 412	105 75 118	-

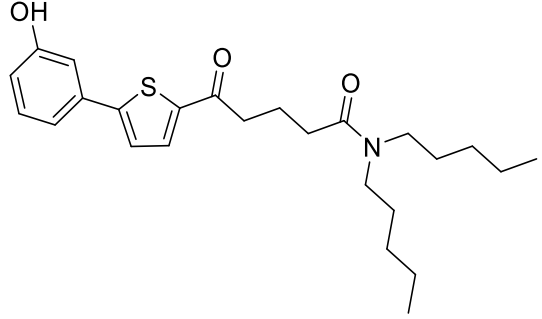
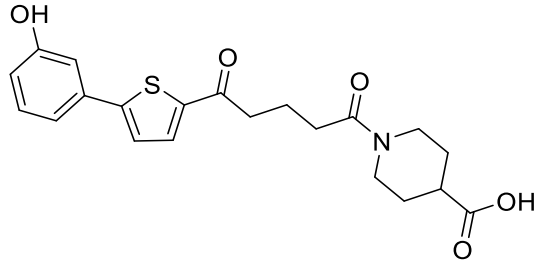
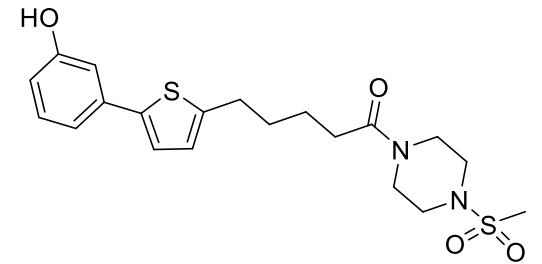
Schl 36- 026	25 μM		AOE	8±2 3±2 2±3	2±2 7±2 7±3	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 1±1	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 1±0	175±22 41±38 5±6	151±51 12±12 1±1	Starke Darmdilatation bei ♂
	10 μM		-	9 9 7	1 1 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	268 376 486	231 85 140	-
Schl 36- 027	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	158 412 466	170 122 92	-

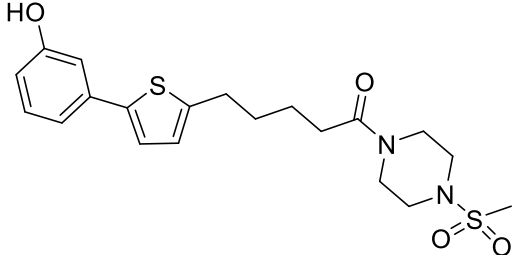
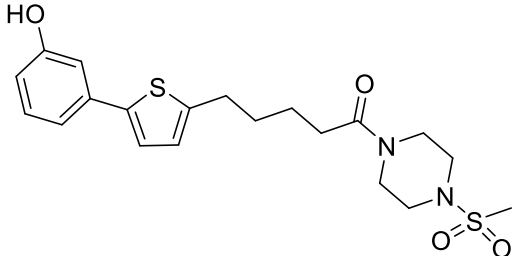
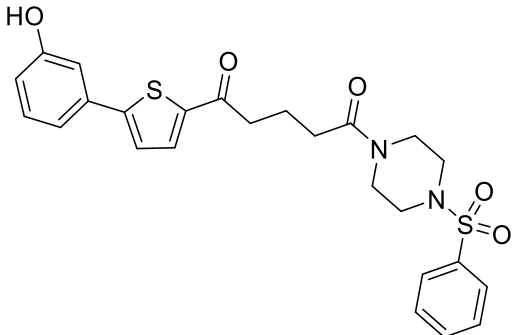
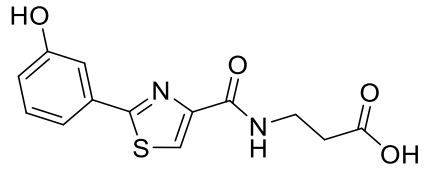
Schl 36- 029	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	81 194 392	70 44 113	-
Schl 36- 031	25 μM		-	10 9 8	0 1 1	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 1	148 155 203	128 15 58	-
Schl 36- 033	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	137 440 487	118 15 140	-

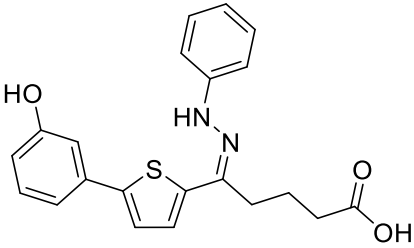
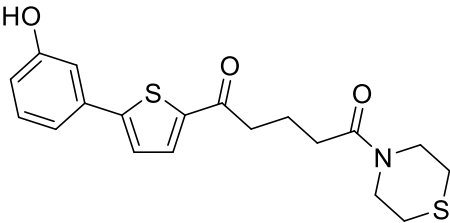
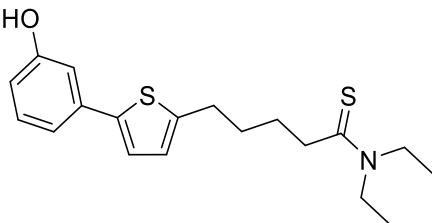
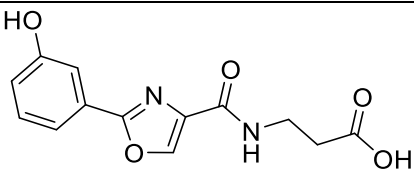
Schl 36- 034	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	200 265 265	172 9 76	-
Schl 36- 035	25 μM		-	9 10 9	1 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	107 356 294	92 7 84	-
Schl 36- 036	25 μM		-	9 10 7	1 0 2	0 0 1	0 0 0	0 0 1	0 0 0	243 342 240	91 117 115	-

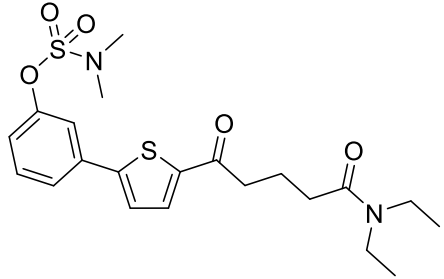
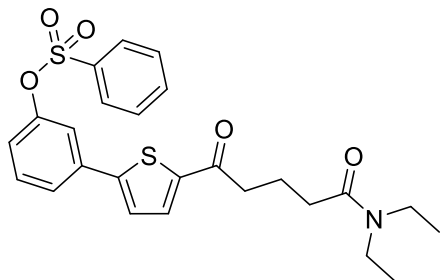
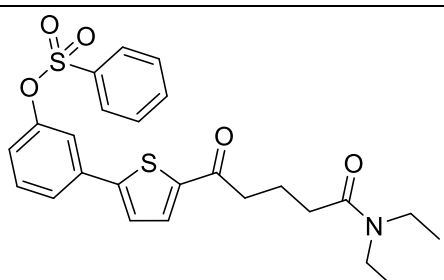
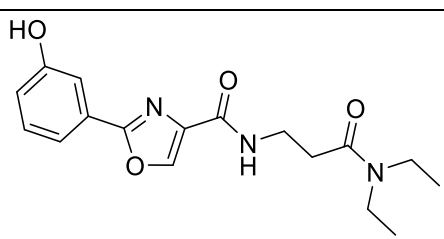
Schl 36- 037	25 μM		-	10 9 10	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	181 359 305	195 107 60	-
Schl 36- 038	25 μM		-	9 10 10	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	182 107 106	68 37 51	-
Schl 36- 040	25 μM		-	10 9 10	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	116 571 434	100 9 125	-
Schl 36- 041	25 μM		-	9 9 10	1 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	246 500 463	212 11 133	-
Schl 36- 042	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	49 348 238	42 8 68	-

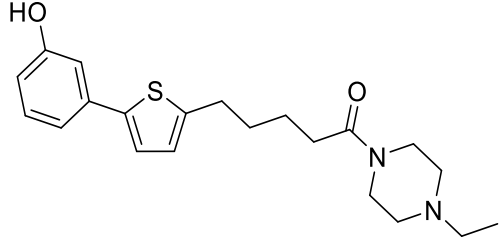
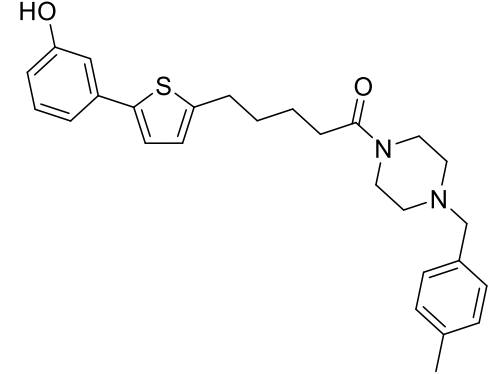
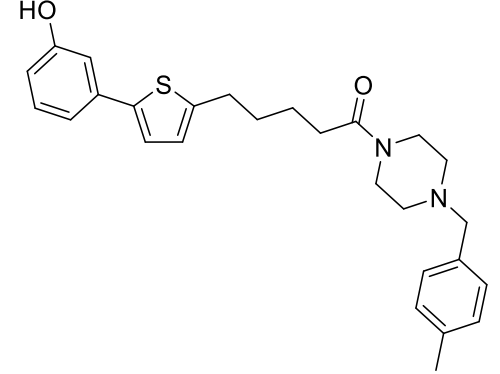
Schl 36- 043	25 μM		-	10 9 10	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	18 221 397	16 4 114	-
Schl 36- 044	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	227 415 245	196 4 70	-
Schl 36- 045	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	201 396 122	173 3 35	-
Schl 36- 046	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	424 109 19	456 32 4	-

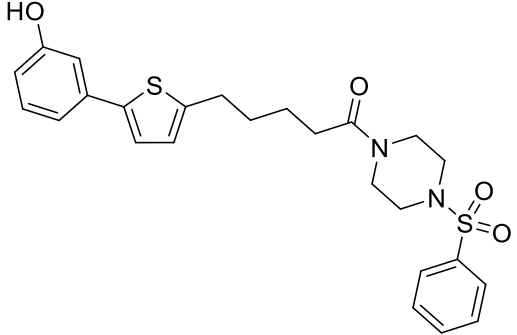
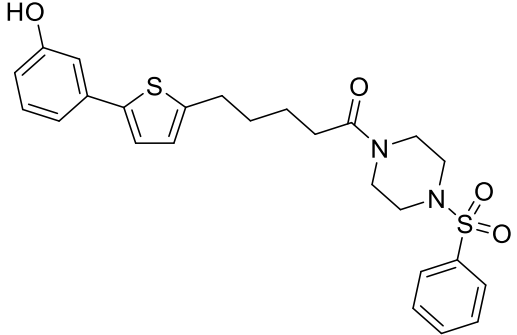
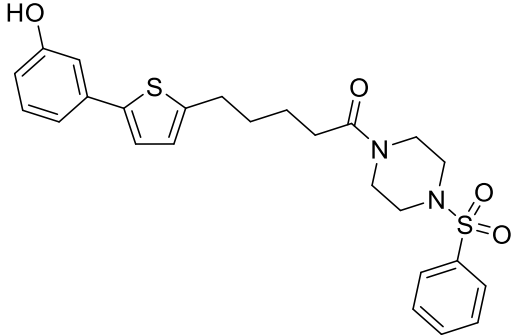
Schl 36- 047	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	290 160 50	312 47 10	-
Schl 36- 048	25 μM		-	10 9 10	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	80 313 328	86 93 65	-
Schl 36- 050	25 μM		A ^{TPE}	0±0 0±0 0±0	7±1 0±0 0±0	0±0 0±0 0±0	3±1 10±0 10±0	0±0 0±0 0±0	3±1 10±0 10±0	22±14 1±1 2±2	11±4 0±0.5 1±1	Tegument- bläschen bei ♀ und ♂, Einschnürung beim ♀

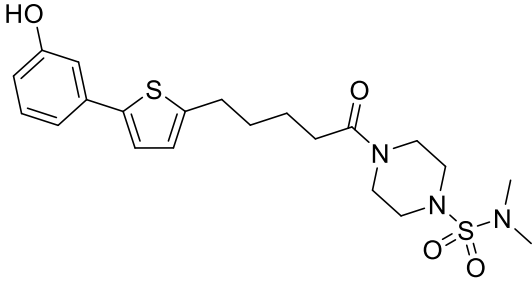
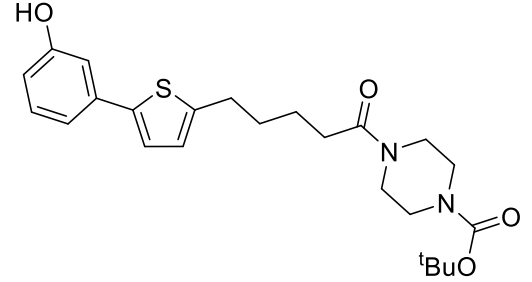
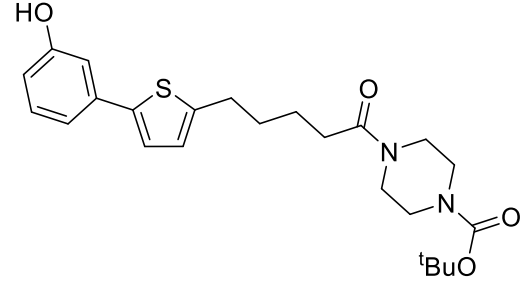
	15 μM		-	9 10 10	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	67 120 240	67 49 69	-
	10 μM		-	9 5 2	1 4 7	0 0 0	0 1 1	0 0 0	0 1 1	105 93 134	36 17 28	-
Schl 36- 055	25 μM		-	9 7 3	1 3 7	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	457 422 243	491 125 48	-
Schl 36- 063	25 μM		-	9 10 10	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	96 346 315	103 103 62	-

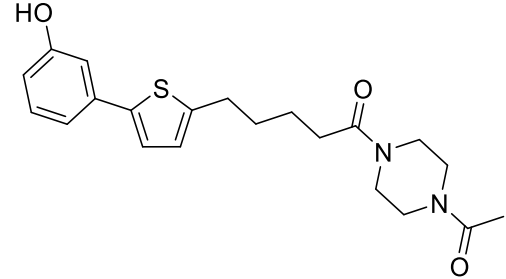
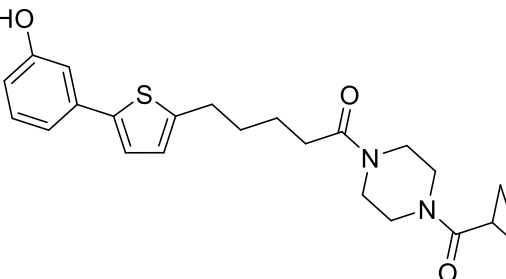
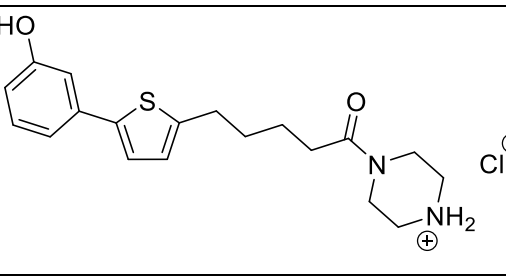
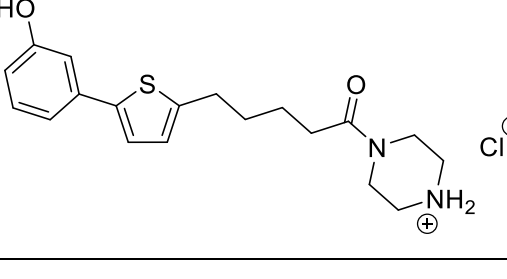
Schl 36- 068	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	96 259 339	86 87 70	-
Schl 36- 070	25 μM		-	9 10 9	1 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	180 169 384	194 50 76	-
Schl 36- 072	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	862 531 156	927 158 31	-
Schl 36- 075	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	146 405 387	157 120 77	-

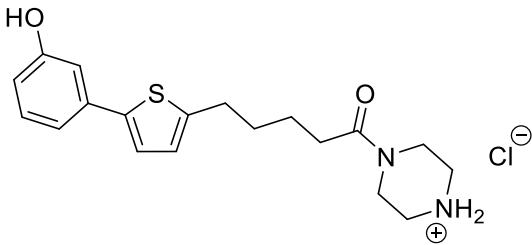
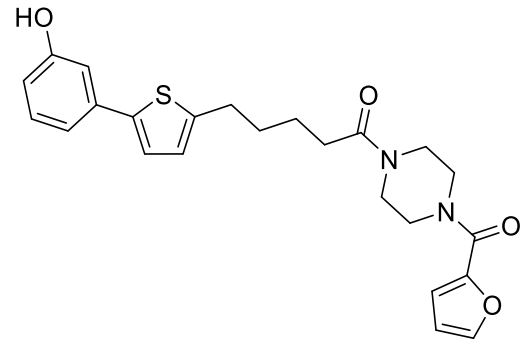
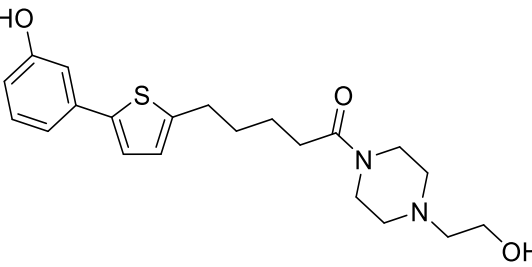
Schl 36- 076	25 μM		-	8 8 8	2 2 1	0 0 0	0 0 1	0 0 0	0 0 1	994 807 371	1069 239 73	-
Schl 36- 077	25 μM		A ^E	4±1 5±2 1±1	6±1 5±3 9±1	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 0±1	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 0±1	53±36 47±6 32±18	51±31 17±4 7±3	-
	10 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	61 187 222	55 63 46	-
Schl 36- 078	25 μM		-	10 9 9	0 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	84 308 304	90 91 60	-

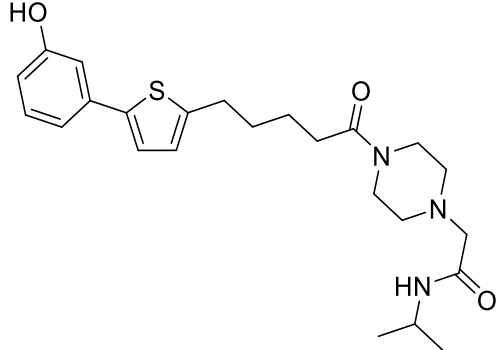
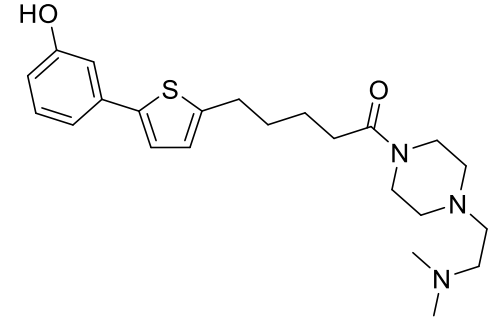
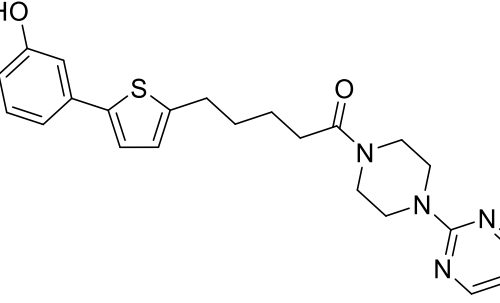
Schl 36- 085	25 μM		+	9 8 6	1 2 4	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	172 201 53	59 38 11	-
Schl 36- 086	25 μM		AOE	9±1 7±0 5±1	1±1 3±0 4±2	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 0±00	70±20 17±7 11±3	26±5 5±1 4±1	Darmdilatation bei ♀
	10 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	283 118 76	106 40 36	-

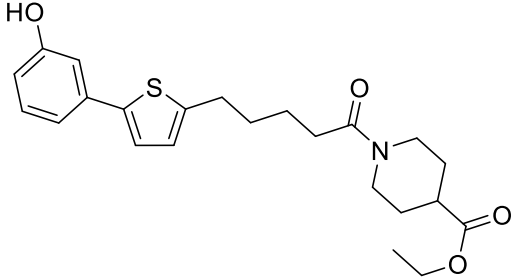
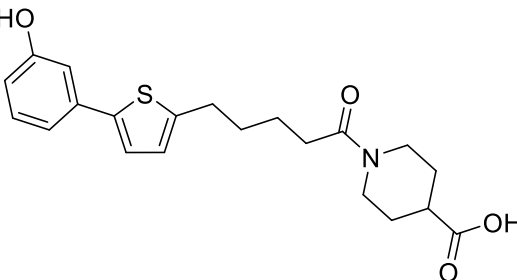
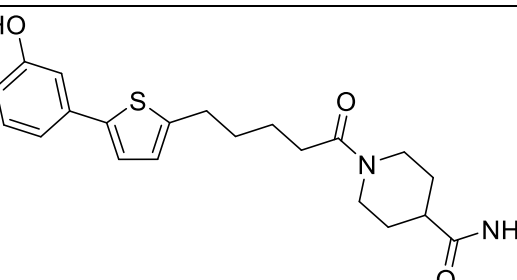
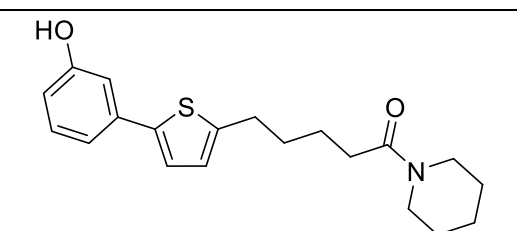
Schl 36- 087	25 μM		A ^{TOPE}	0±0 0±0 0±0	6±1 0±0 0±0	0±0 0±0 0±0	4±1 10±0 10±0	0±0 0±0 0±0	4±1 10±0 10±0	158±26 1±1 0±1	61±3 0±0 0±0	Starke Darmdilatation bei ♀, Tegument- blässchen bei ♀, gestörte Darmperistaltik
	15 μM		-	10 8 7	0 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	165 386 480	165 159 138	-
	10 μM		-	9 9 9	0 0 0	1 1 1	0 0 0	1 1 1	0 0 0	267 269 316	100 92 151	-

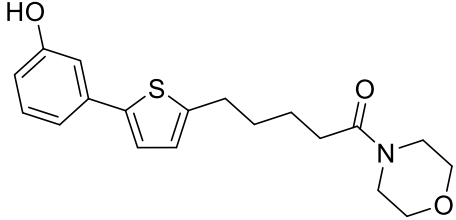
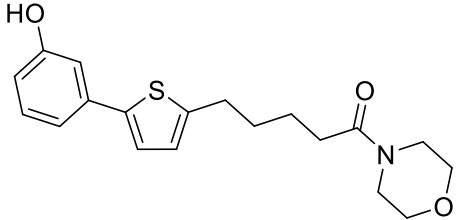
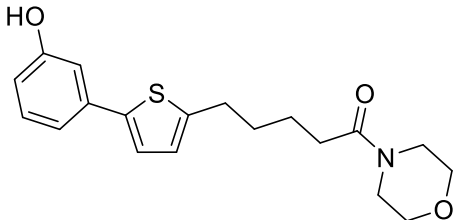
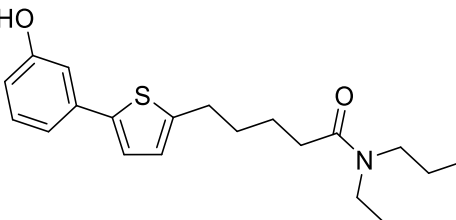
Schl 36- 088	25 μM		-	7 7 4	3 3 6	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	22 48 161	8 9 34	-
Schl 36- 089	25 μM		A _{OPE}	10±1 6±1 4±2	0±1 2±2 2±1	0±0 1±1 2±1	0±0 2±1 3±2	0±0 0±0 0±0	0±0 3±1 5±2	9±6 2±3 1±1	3±2 0±1 0±1	Starke Darmdilatation bei ♀
	10 μM		-	10 7 7	0 1 1	0 0 0	0 2 2	0 0 2	0 2 0	67 90 169	25 31 81	-

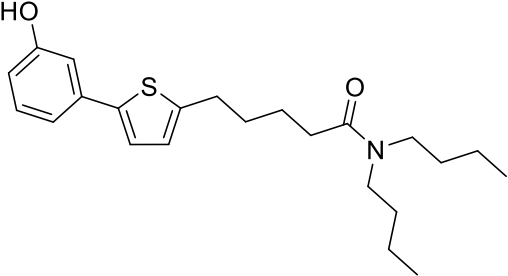
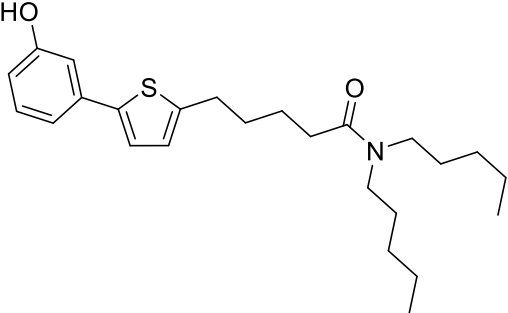
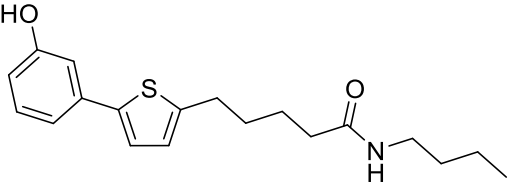
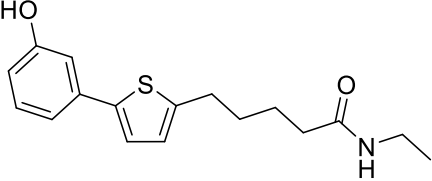
Schl 36- 090	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	180 279 326	62 52 69	-
Schl 36- 091	25 μM		-	10 8 7	0 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	135 31 112	46 6 24	-
Schl 36- 093	25 μM		AOPE	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 0±0	10±0 10±0 10±0	0±0 0±0 0±0	10±0 10±0 10±0	29±15 0±1 0±1	11±4 0±0 0±0	Starke Darmdilatation bei ♀ und ♂, Einschnürungen bei ♀, gestörte Darmperistaltik
	15 μM		AOPE	8 0 0	0 0 0	2 4 0	0 6 10	2 0 0	0 10 10	103 38 1	103 16 0	Darmdilatation bei ♀ und ♂

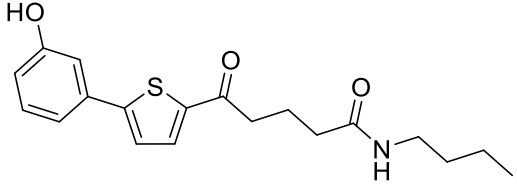
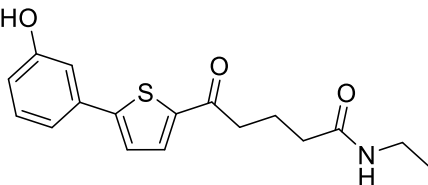
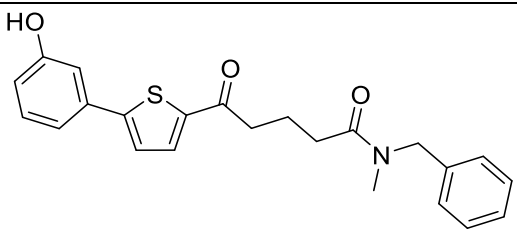
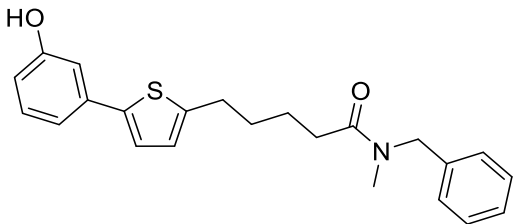
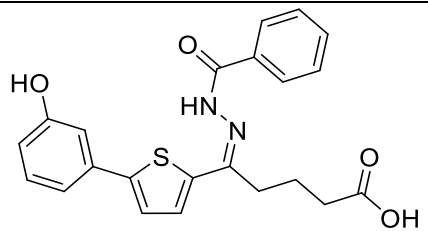
	10 μM		-	10 10 8	0 0 0	0 0 2	0 0 0	0 0 2	0 0 0	125 115 90	47 39 43	-
Schl 36- 096	25 μM		-	9 10 8	1 0 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	98 35 171	34 7 36	-
Schl 36- 097	25 μM		-	9 8 6	1 2 4	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	100 154 100	34 29 21	-

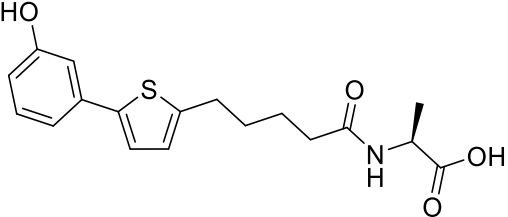
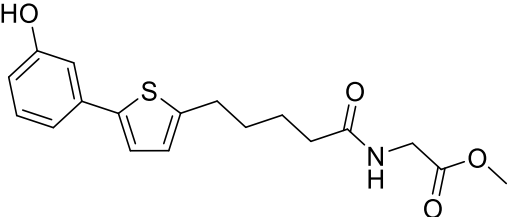
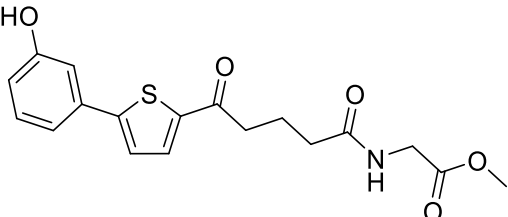
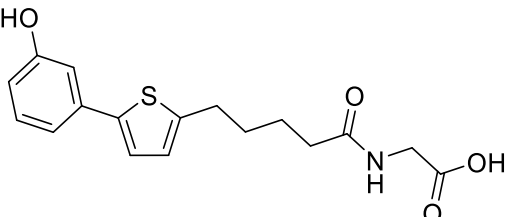
Schl 36- 098	25 μM		-	8 7 9	2 2 0	0 1 0	0 0 1	0 1 1	0 0 0	18 59 47	6 11 10	-
Schl 36- 099	25 μM		-	8 4 0	0 0 0	1 0 0	1 6 10	1 0 0	1 6 10	176 195 88	60 37 19	-
Schl 36- 102	25 μM		-	5 3 4	3 2 0	0 3 2	3 2 4	2 1 0	1 4 6	2 15 26	1 3 6	-

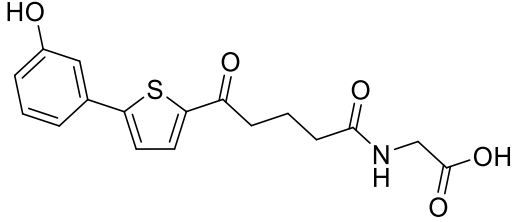
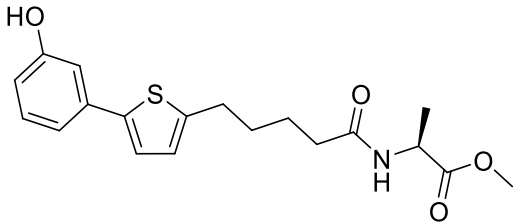
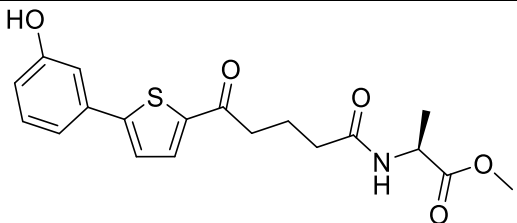
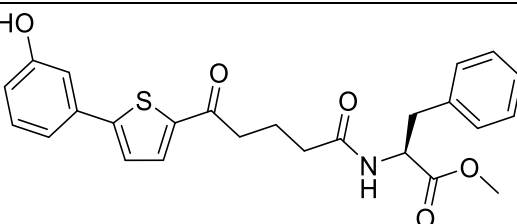
Schl 36- 103	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	179 310 281	61 58 60	-
Schl 36- 104	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	271 275 232	93 52 49	-
Schl 36- 105	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	75 372 240	26 70 51	-
Schl 36- 106	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	126 180 175	43 34 37	-

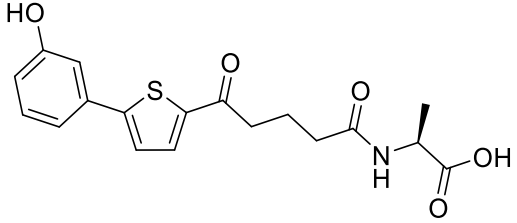
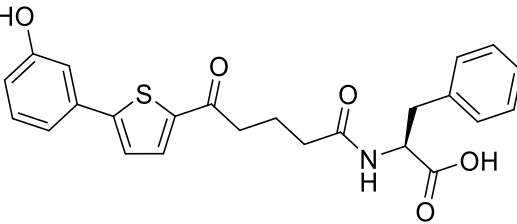
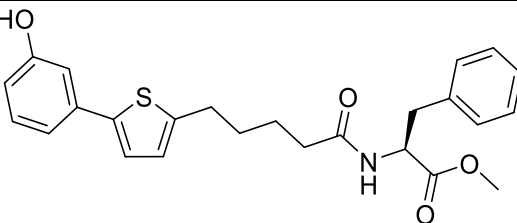
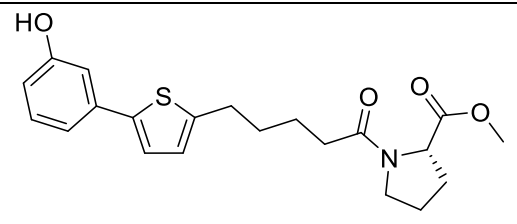
Schl 36- 107	25 μM		A ^{PE}	2±1 1±1 2±2	5±1 6±2 3±2	0±1 1±1 0±1	2±1 3±1 4±1	0±0 0±1 0±0	3±1 3±1 5±1	12±8 2±1 4±3	4±3 1±1 2±2	-
	10 μM		A ^{PE}	6±4 5±2 4±2	3±4 2±2 2±2	0±1 2±1 1±1	0±1 2±1 4±1	0±0 0±0 0±1	1±0 4±1 4±1	7±2 8±2 10±8	3±1 3±1 4±3	-
	5 μ M		-	10 7 6	0 0 0	0 3 4	0 0 0	0 1 0	0 2 4	60 167 230	28 64 101	-
Schl 36- 108	25 μM		-	9 9 8	1 1 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	249 43 43	85 8 9	-

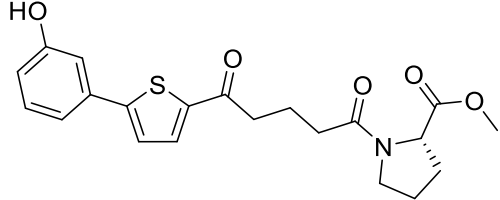
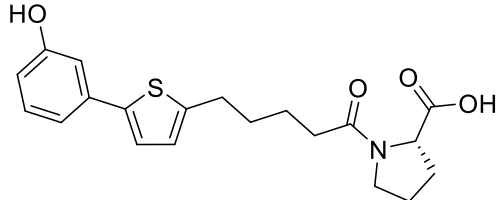
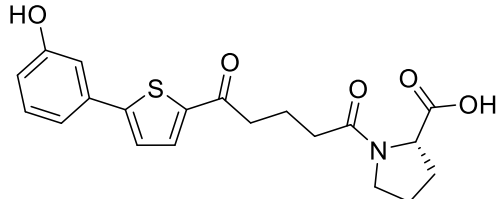
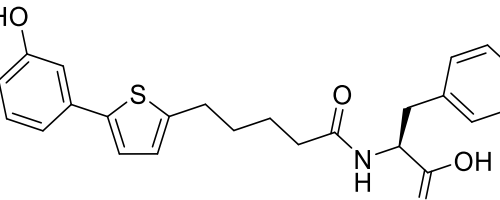
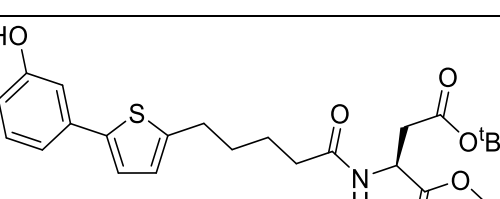
Schl 36- 110	25 μM		-	9 9 9	1 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	211 40 45	72 8 10	-
Schl 36- 111	25 μM		A ^E	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	351 31 3	131 11 1	-
Schl 36- 113	25 μM		-	9 9 8	1 1 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	170 145 89	58 27 19	-
Schl 36- 115	25 μM		-	10 10 8	0 0 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	119 406 343	41 76 73	-

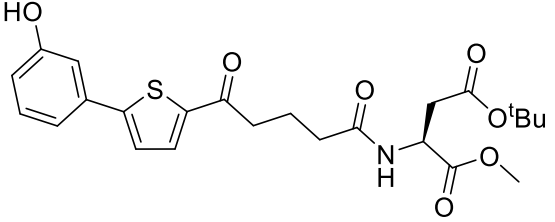
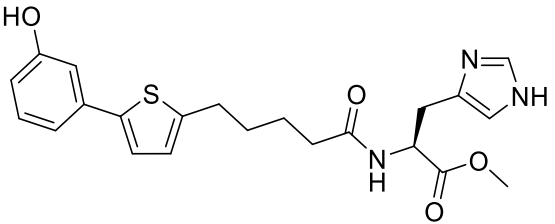
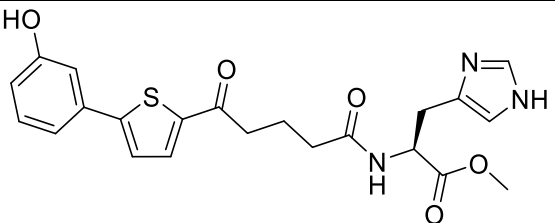
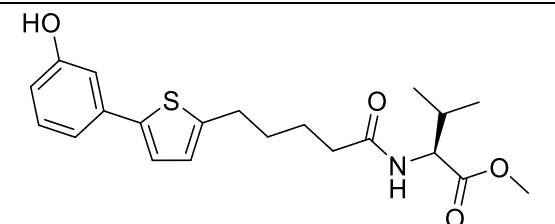
Schl 36- 116	25 μM		-	10 9 7	0 1 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	189 175 146	65 33 31	-
Schl 36- 118	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	273 333 151	93 62 32	-
Schl 36- 119	25 μM		-	8 8 8	2 2 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	384 364 480	132 68 102	-
Schl 36- 122	25 μM		-	9 9 9	1 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	406 200 66	151 68 32	-
Schl 36- 123	25 μM		-	8 8 9	1 1 1	1 1 0	0 0 0	1 1 0	0 0 0	71 301 314	97 119 112	-

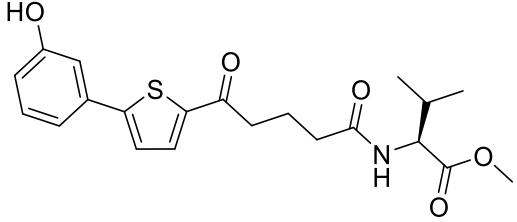
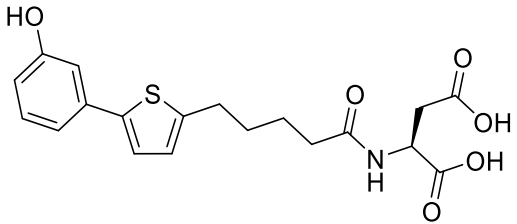
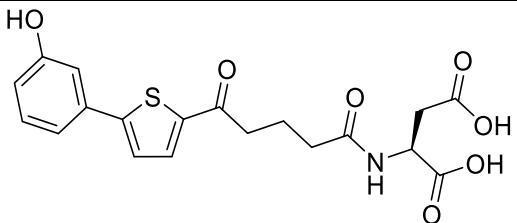
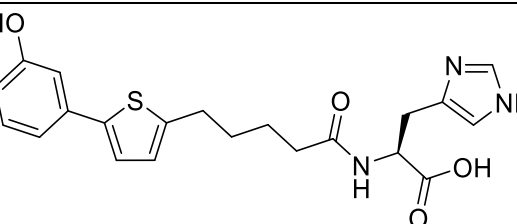
Schl 36- 124	25 μM		-	9 9 8	0 0 0	1 1 2	0 0 0	1 1 2	0 0 0	56 181 325	77 72 116	-
Schl 36- 125	25 μM		-	9 9 8	0 0 0	1 1 2	0 0 0	1 1 2	0 0 0	75 212 116	28 72 56	-
Schl 36- 126	25 μM		-	10 8 10	0 2 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	273 368 348	102 126 167	-
Schl 36- 127	25 μM		-	9 10 9	0 0 1	1 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0	81 303 333	30 103 159	-

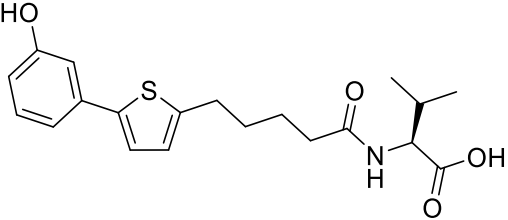
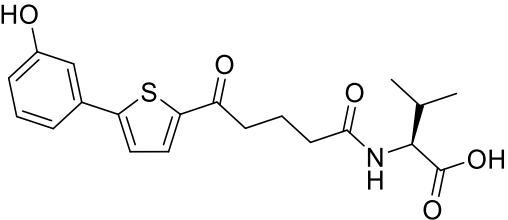
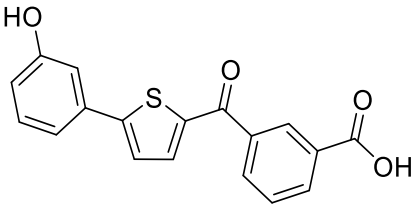
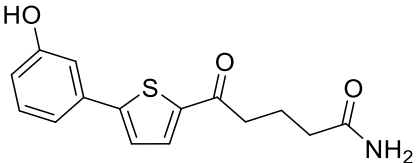
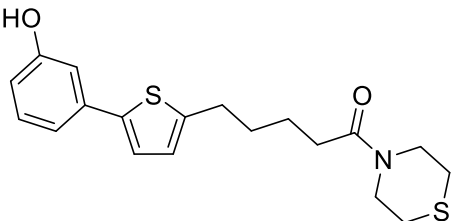
Schl 36- 128	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	238 303 266	89 103 127	-
Schl 36- 129	25 μM		-	7 7 6	0 0 0	3 3 4	0 0 0	3 3 4	0 0 0	16 100 229	22 40 82	-
Schl 36- 130	25 μM		-	10 10 8	0 0 1	0 0 0	0 0 1	0 0 1	0 0 0	308 327 355	115 112 170	-
Schl 36- 131	25 μM		-	10 9 9	0 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	90 120 338	42 46 149	-

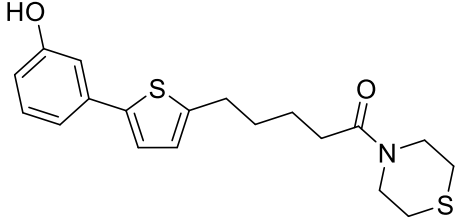
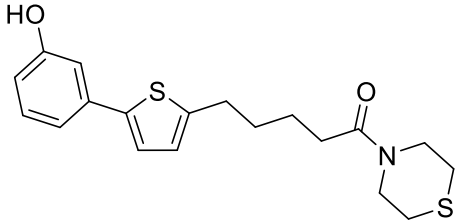
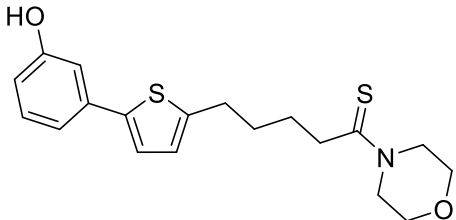
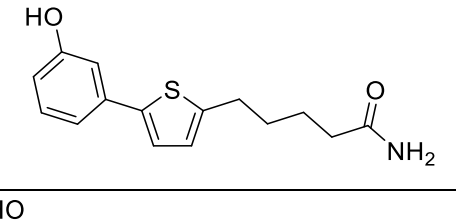
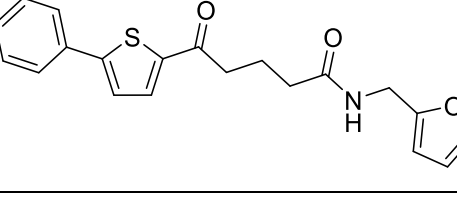
Schl 36- 132	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	122 261 216	57 101 95	-
Schl 36- 133	25 μM		-	9 9 7	0 0 0	1 1 1	0 0 2	1 1 1	0 0 2	180 262 158	84 101 70	-
Schl 36- 134	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	89 491 556	122 195 199	-
Schl 36- 135	25 μM		-	9 9 8	1 1 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	273 632 559	374 251 200	-

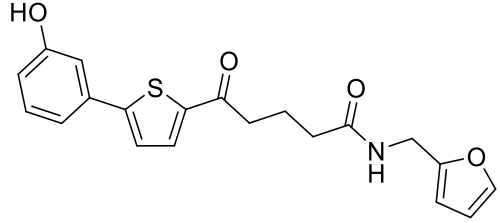
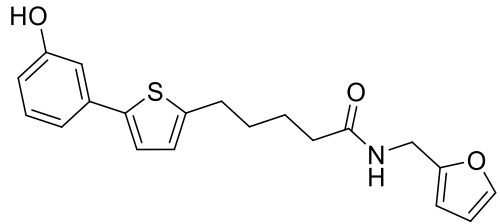
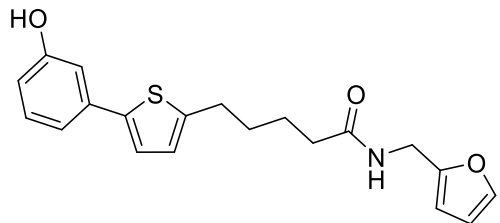
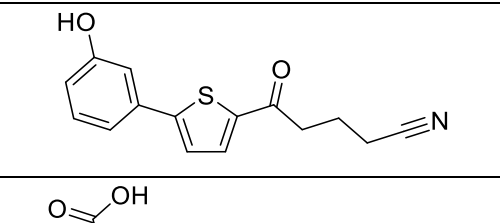
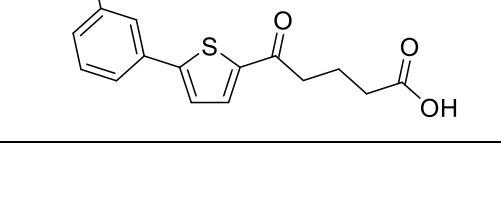
Schl 36- 136	25 μM		-	3 0 0	5 9 7	1 0 0	1 1 3	1 1 0	1 1 3	219 123 103	82 42 49	-
Schl 36- 137	25 μM		-	10 8 8	0 0 0	0 2 2	0 0 0	0 2 2	0 0 0	24 244 467	33 97 167	-
Schl 36- 138	25 μM		-	10 9 9	0 0 0	0 1 1	0 0 0	0 1 1	0 0 0	110 238 231	51 92 102	-
Schl 36- 139	25 μM		-	8 9 7	1 0 1	1 1 1	0 0 1	1 1 1	0 0 1	83 306 437	114 121 156	-
Schl 36- 140	25 μM		-	10 9 9	0 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	26 129 398	36 51 142	-

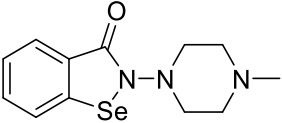
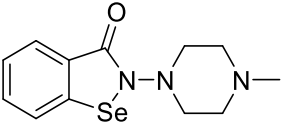
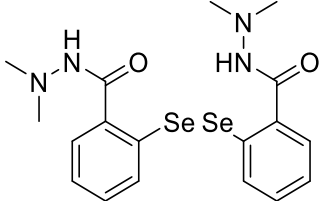
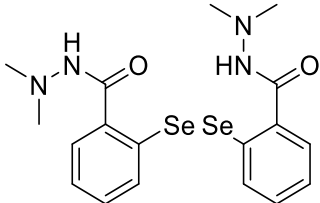
Schl 36- 141	25 μM		-	7 8 5	1 2 5	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	328 609 469	153 235 207	-
Schl 36- 142	25 μM		-	9 9 8	0 0 1	1 1 1	0 0 0	1 1 1	0 0 0	26 115 206	36 46 74	-
Schl 36- 143	25 μM		-	10 7 8	0 2 1	0 1 1	0 0 0	0 1 1	0 0 0	165 245 290	77 95 128	-
Schl 36- 144	25 μM		-	10 9 9	0 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	167 129 118	78 50 52	-

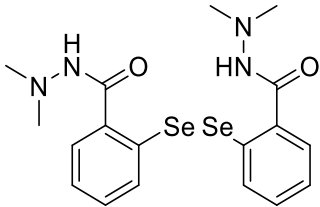
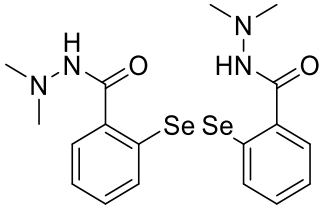
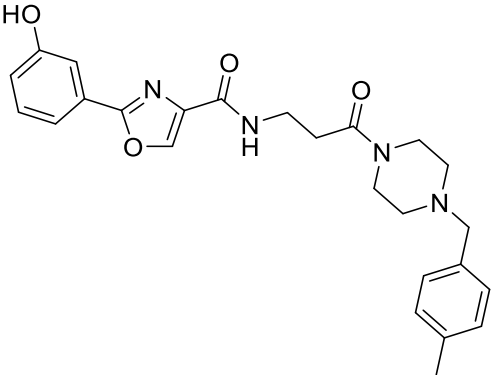
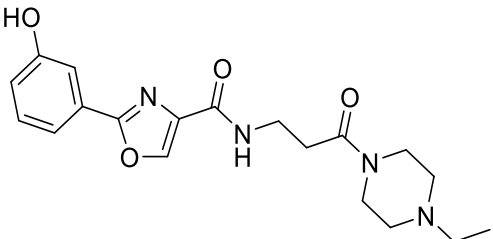
Schl 36- 145	25 μM		-	8 7 8	2 3 1	0 0 0	0 0 1	0 0 1	0 0 0	74 70 87	34 27 38	-
Schl 36- 146	25 μM		-	6 4 6	0 0 0	4 6 3	0 0 1	4 6 4	0 0 0	47 178 215	64 71 77	-
Schl 36- 147	25 μM		-	10 9 9	0 0 0	0 0 1	0 1 0	0 0 0	0 1 1	194 194 240	90 75 106	-
Schl 36- 148	25 μM		-	9 9 8	1 0 0	0 1 2	0 0 0	0 1 2	0 0 0	214 185 306	100 71 135	-

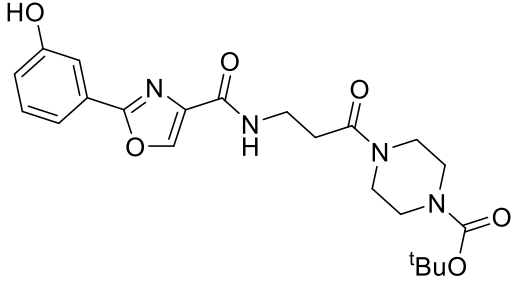
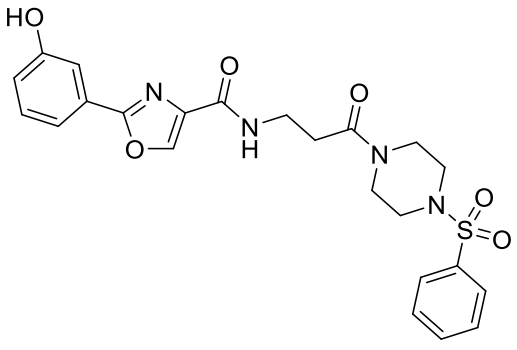
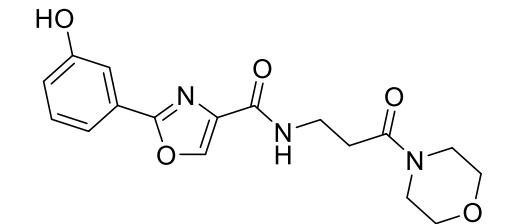
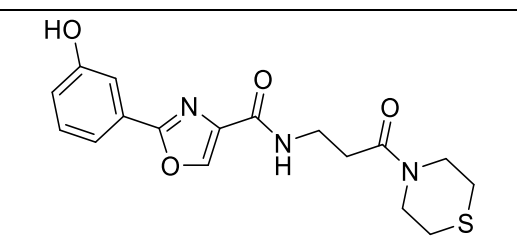
Schl 36- 149	25 μM		-	6 6 7	0 0 1	4 4 2	0 0 1	4 4 3	0 0 0	44 147 396	60 58 141	-
Schl 36- 150	25 μM		-	10 6 7	0 1 0	0 3 3	0 0 0	0 3 2	0 0 1	158 247 265	73 95 117	-
Schl 36- 153	25 μM		-	9 8 7	1 1 0	0 1 3	0 0 0	0 1 3	0 0 0	126 294 167	59 114 74	-
Schl 36- 157	25 μM		-	8 8 9	0 0 0	2 2 1	0 0 0	2 2 1	0 0 0	166 184 291	200 167 138	-
Schl 36- 158	25 μM		A ^{TPE}	2±1 0±1 0±0	4±2 1±2 0±0	1±2 0±0 0±0	3±1 8±2 10±0	0±0 0±0 0±0	4±3 8±2 10±0	7±3 17±23 2±3	6±2 15±21 1±1	Tegument- abschälung, Tegument- blässchen

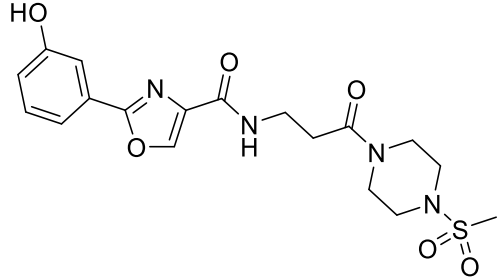
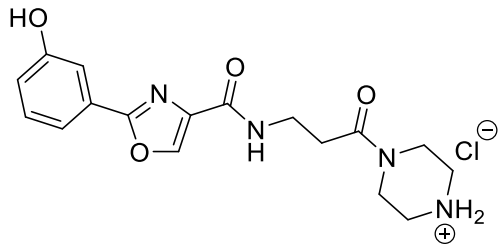
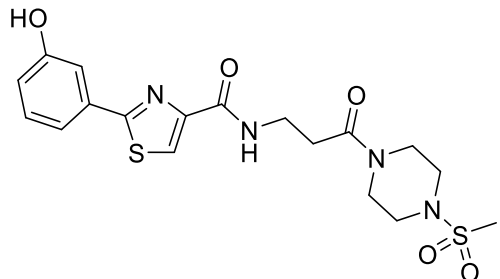
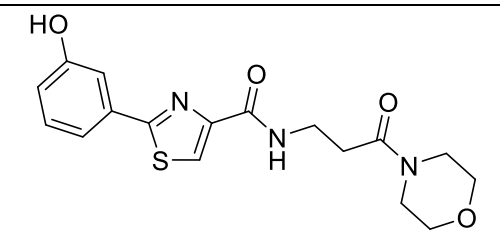
	15 μM		-	9 5 3	0 2 2	0 1 0	1 2 5	0 2 0	1 1 5	11 26 17	11 11 5	-
	10 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	84 140 142	113 127 66	-
Schl 36- 161	25 μM		-	9 8 6	1 2 4	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	101 133 66	122 121 31	-
Schl 36- 162	25 μM		-	9 9 9	1 0 0	0 1 0	0 0 1	0 1 0	0 0 1	109 174 213	131 158 101	-
Schl 36- 164	25 μM		-	8 0 8	2 9 2	0 0 0	0 1 0	0 0 0	0 1 0	78 108 92	79 100 44	-

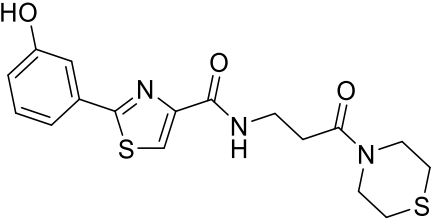
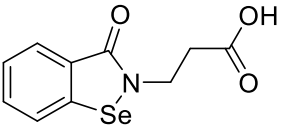
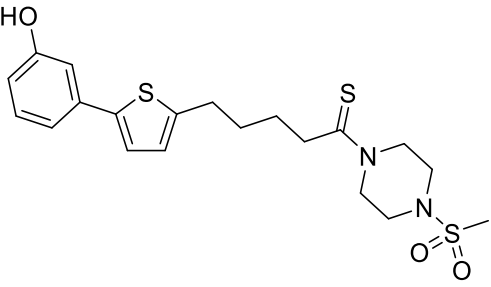
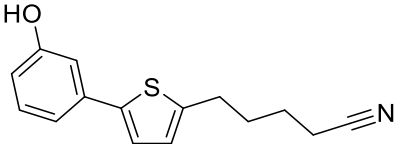
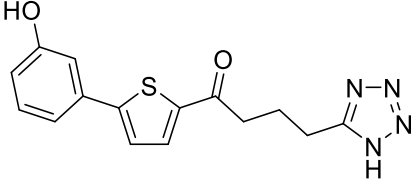
	10 μM		-	8 8 8	2 2 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	78 178 68	79 162 32	-
Schl 36- 165	25 μM		A ^E	5±3 4±3 3±3	7±4 6±3 7±3	0±0 0±0 0±0	0±0 0±1 0±0	0±0 0±0 0±0	0±0 0±1 0±0	38±29 68±49 68±43	33±28 29±13 20±7	-
	10 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	125 88 113	151 80 54	-
Schl 36- 166	25 μM		-	3 1 3	7 7 7	0 1 0	1 1 1	0 0 0	1 2 1	16 38 67	19 35 32	-
Schl 36- 170	25 μM		-	10 9 10	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	113 247 250	136 225 118	-

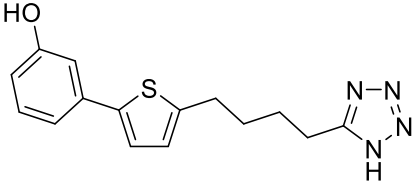
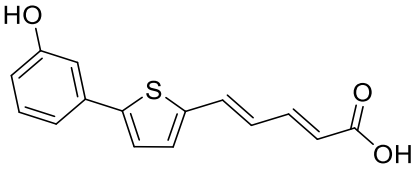
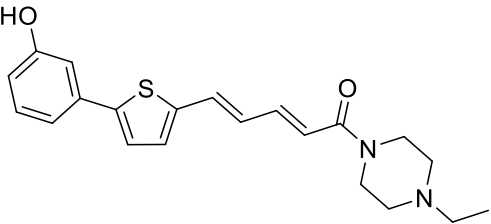
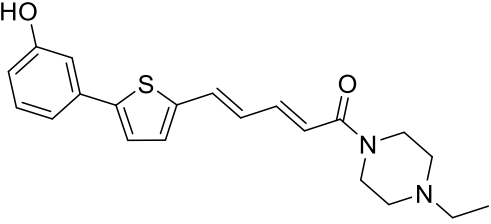
Schl 36- 185	25 μM		ALTOPE	3±4 3±4 1±2	0±1 0±0 0±0	2±1 1±1 2±2	6±4 7±5 0±1	1±0 0±1 1±1	6±4 7±4 8±2	27±20 22±31 34±47	21±18 7±10 7±10	♂: leichte Tegument-schäden + Darmdilatation; lethal für ♂ nach 72 h; ♀: leichte Darmdilatation
	10 μM		-	8 9 8	0 0 0	2 1 0	0 0 2	2 1 1	0 0 1	16 87 61	16 36 18	-
Schl 36- 188	25 μM		ALTOPE	0±0 0±0	0±0 0±0	0±0 0±0	10±0 10±0	0±0 0±0	10±0 10±0	1±0 0±0	1±0 0±0	Letaler Effekt nach 48 h; Tegumentblässchen (♂); schwache Darmdilatation (♀)
	10 μM		ALPE	0±0 0±0 0±0	0±1 0±0 0±0	0±0 0±0 0±0	10±1 10±0 10±0	0±0 0±0 0±0	10±1 10±0 10±0	0±1 0±0 0±0	0±1 0±0 0±0	Lethaler Effekt bei 2 ♀ und 2 ♂ nach 48 h und lethaler Effekt der Restlichen Würmer nach 72 h.

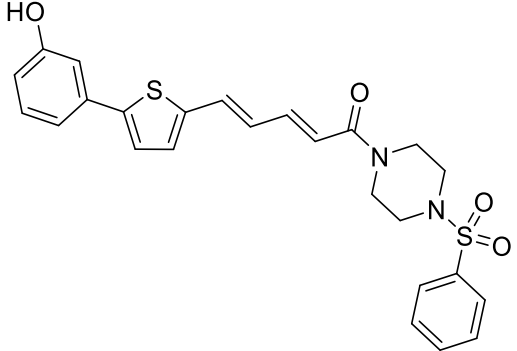
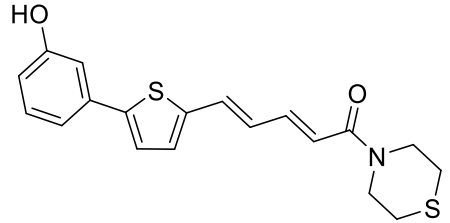
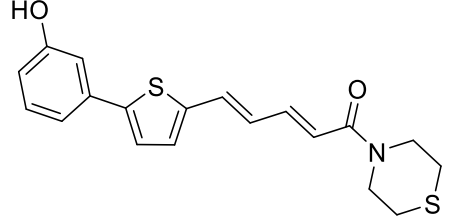
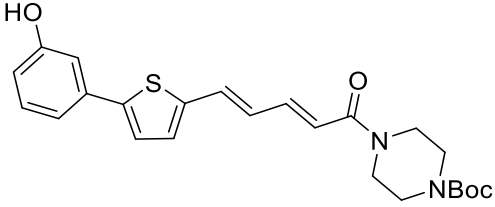
	5 μ M		A _{PE}	4±2 2±2 0±1	0±1 0±0 0±0	2±2 1±1 0±0	4±3 7±2 10±1	0±0 0±0 0±0	6±1 8±2 10±1	13±10 10±11 0±0	13±9 9±12 0±0	Würmer besitzen eine verringerte Motilität
	2.5 μ M		-	8 9 8	0 0 0	2 0 2	0 1 0	2 1 1	0 0 1	116 110 121	90 56 40	-
Schl 36- 189	25 μ M		-	10 8 9	0 2 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	127 201 221	153 183 105	-
Schl 36- 190	25 μ M		-	10 9 10	0 1 0	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 1 0	102 270 294	123 245 139	-

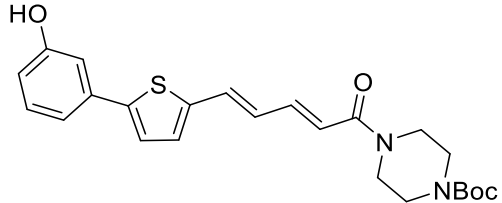
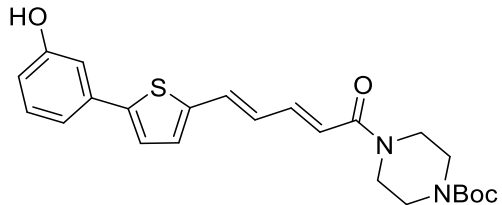
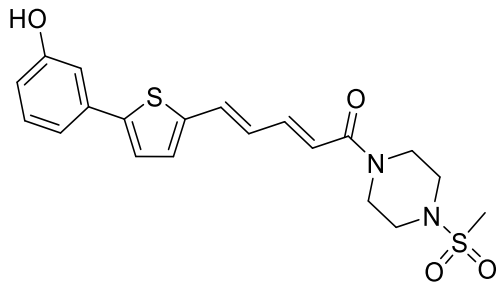
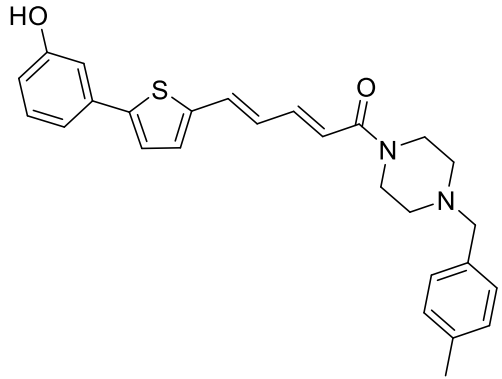
Schl 36- 191	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	61 184 248	73 167 118	-
Schl 36- 192	25 μM		-	8 9 10	1 0 0	0 1 0	1 0 0	0 1 0	1 0 0	76 146 267	92 133 127	-
Schl 36- 193	25 μM		-	8 8 9	0 0 0	2 2 0	0 0 1	1 1 1	1 1 0	100 204 355	120 185 168	-
Schl 36- 194	25 μM		-	10 10 9	0 0 0	0 0 0	0 0 1	0 0 0	0 0 1	109 128 235	131 116 111	-

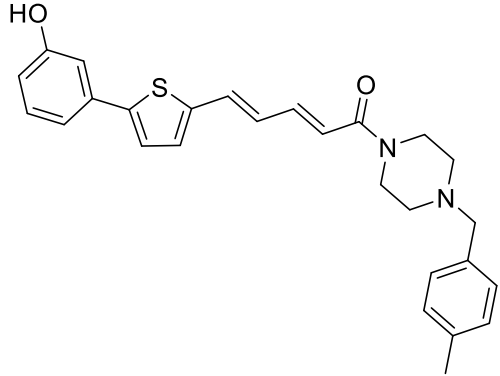
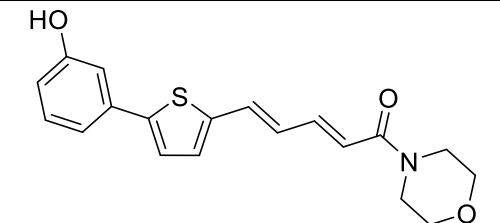
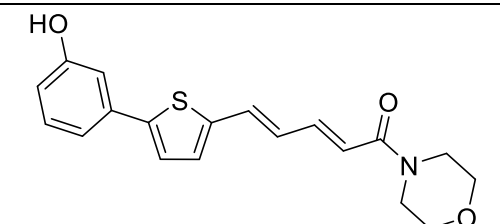
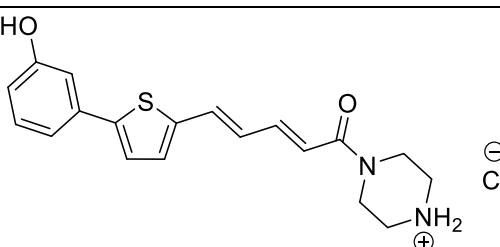
Schl 36- 195	25 μM		-	10 9 9	0 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	92 239 371	111 217 176	-
Schl 36- 196	25 μM		-	10 9 9	0 1 0	0 0 1	0 0 0	0 0 1	0 0 0	92 152 306	111 138 145	-
Schl 36- 198	25 μM		-	10 6 7	0 0 0	0 4 2	0 0 1	0 2 1	0 2 2	130 205 173	157 186 82	-
Schl 36- 199	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	150 266 215	181 242 102	-

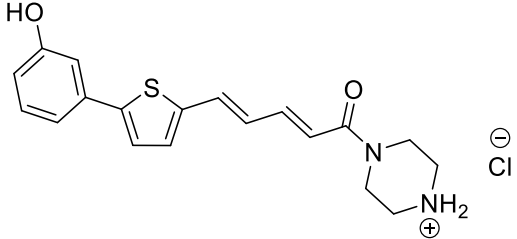
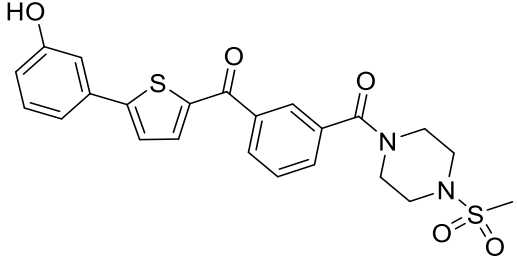
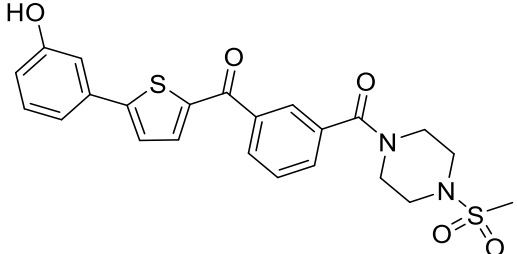
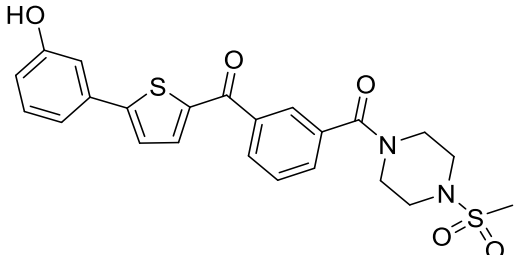
Schl 36- 200	25 μM		-	10 8 9	0 1 0	0 1 1	0 0 0	0 1 1	0 0 0	88 180 227	106 164 108	-
Schl 36- 202	25 μM		-	10 10 8	0 0 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	57 234 156	32 80 36	-
Schl 36- 203	25 μM		-	10 8 6	0 2 4	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	372 405 607	335 136 125	-
Schl 36- 204	25 μM		-	0 0 0	10 9 8	0 0 0	0 1 2	0 0 0	0 1 2	66 58 52	80 53 25	-
Schl 36- 205	25 μM		-	9 7 10	1 2 0	0 1 0	0 0 0	0 1 0	0 0 0	245 377 318	295 343 151	-

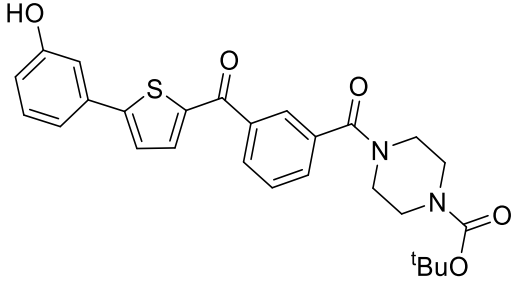
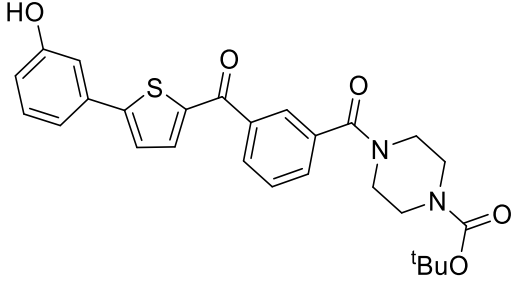
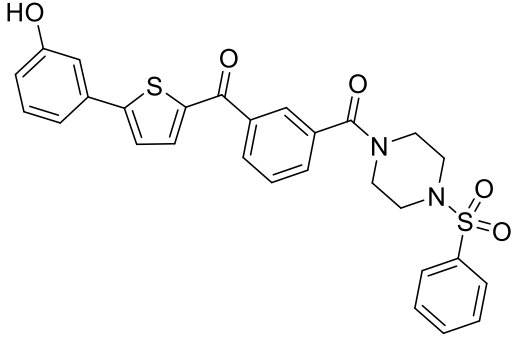
Schl 36- 206	25 μM		-	9 10 10	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	217 272 159	261 247 75	-
Schl 36- 207	25 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	105 195 269	127 177 127	-
Schl 36- 208	25 μM		A _{OPE}	1±1 0±0 0±0	9±1 9±1 7±2	0±0 0±0 0±0	0±1 0±1 2±2	0±0 0±0 0±0	0±0 0±0 2±2	174±49 62±49 14±16	165±70 48±48 6±8	Würmer sind dunkel; ♀ haben leichte Darmdilatation
	10 μM		A _{OE}	0 0 0	8 7 7	0 0 0	2 3 3	0 0 0	2 3 3	79 15 5	61 8 2	♂ leichte Darmdilatation

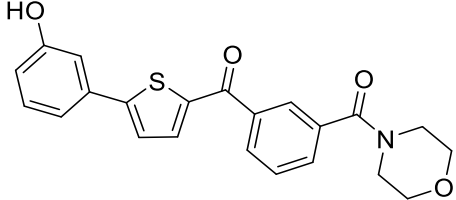
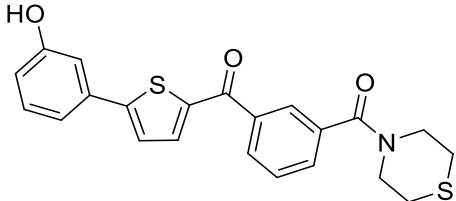
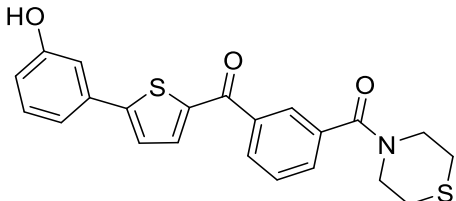
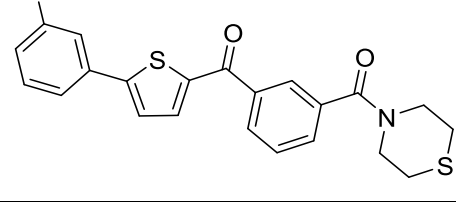
Schl 36- 209	25 μM		-	10 9 9	0 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	47 52 57	57 47 27	-
Schl 36- 210	25 μM		A ^{PE}	0±0 0±0 0±0	10±1 9±1 8±1	0±0 0±0 0±0	0±1 1±0 2±1	0±0 0±0 0±0	0±1 1±0 2±0	11±3 11±5 25±18	9±1 5±1 11±10	-
	10 μM		-	10 9 9	1 0 0	0 0 1	0 1 0	0 0 1	0 1 0	53 54 47	41 28 16	-
Schl 36- 211	25 μM		A ^{OPE}	5±4 4±1 1±1	4±3 6±3 5±3	0±0 0±0 0±0	0±1 0±1 4±4	0±0 0±0 0±0	0±1 0±1 4±4	38±22 9±2 1±0	41±19 6±2 0±0	Schwache Darmdilatation ♀

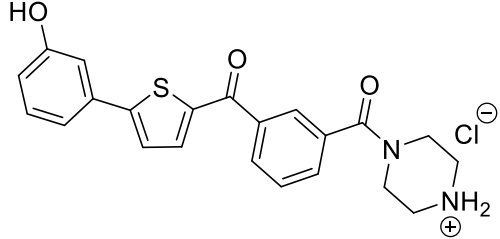
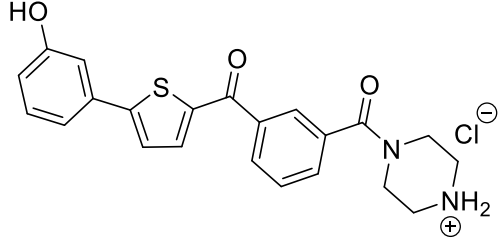
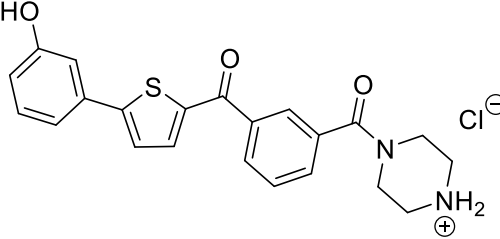
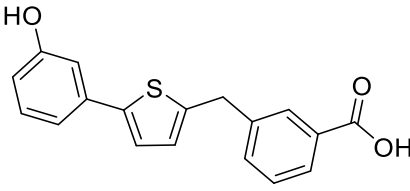
	15 μM		-	9 8 8	0 1 1	1 0 0	0 1 1	1 0 0	0 1 1	14 66 66	9 15 15	-
	10 μM		-	9 10 10	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	11 78 155	18 80 129	-
Schl 36- 212	25 μM		-	10 10 8	0 0 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	195 141 128	235 128 61	-
Schl 36- 213	25 μM		A ^{PE}	1±1 0±0 0±0	8±1 9±1 9±1	0±0 0±0 0±0	2±1 1±1 1±1	0±0 0±0 0±0	2±1 1±1 1±1	32±21 45±7 16±12	25±17 28±11 7±6	-

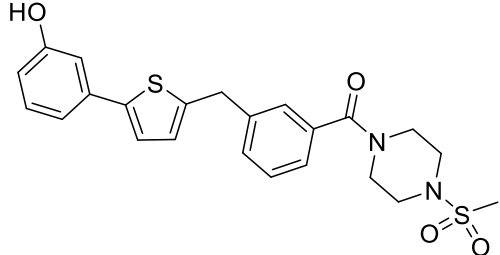
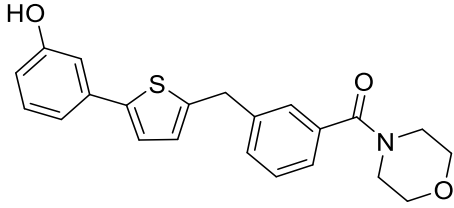
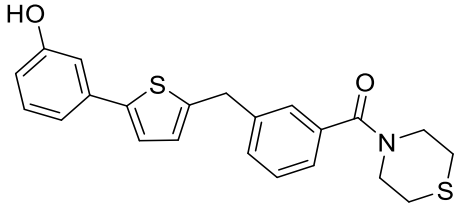
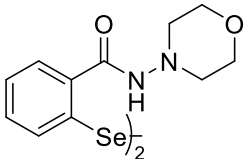
	10 μM		-	8 7 4	2 3 6	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	99 114 181	77 58 60	
Schl 36- 214	25 μM		A ^{PE}	1±1 0±0 0±0	9±1 10±1 10±1	0±0 0±0 0±0	1±1 0±1 1±1	0±0 0±0 0±0	1±1 0±1 1±1	46±11 98±38 37±12	40±3 59±32 14±5	-
	10 μM		-	9 6 1	1 2 7	0 2 2	0 0 0	0 0 1	0 2 1	54 46 21	42 24 7	-
Schl 36- 215	25 μM		A ^{PE}	0±0 0±0 0±0	2±2 1±1 0±1	0±0 0±0 0±0	8±2 9±1 10±1	0±0 0±0 0±0	8±2 9±1 10±1	127±3 50±58 30±41	85±59 5±5 1±1	Verlust innerer Strukturen (Darm)

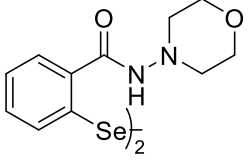
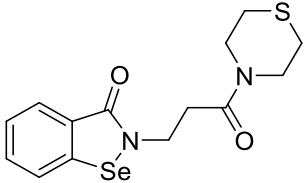
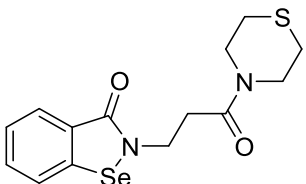
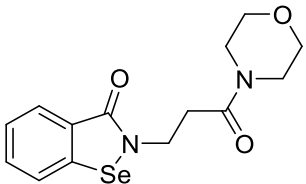
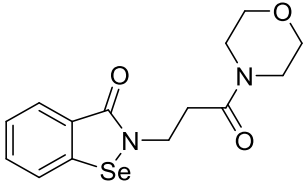
	10 μM		-	9 6 0	1 3 9	0 0 0	0 1 1	0 0 0	0 1 1	131 132 88	218 136 73	-
Schl 36- 216	25 μM		A ^{TPE}	2±1 0±0 0±0	8±1 5±3 0±0	0±0 0±0 0±0	1±1 5±3 10±0	0±0 0±0 0±0	1±1 5±3 10±0	42±39 8±4 10±9	35±22 6±5 3±2	♂: Tegument- blässchen
	15 μM		-	7 8 6	2 0 0	1 2 4	0 0 0	1 2 4	0 0 0	88 173 186	56 38 44	-
	10 μM		-	10 8 9	0 0 1	0 2 0	0 0 0	0 2 0	0 0 0	78 308 285	130 318 238	-

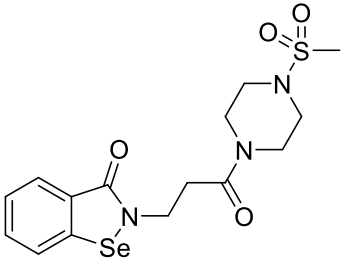
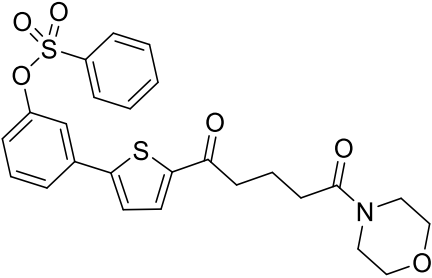
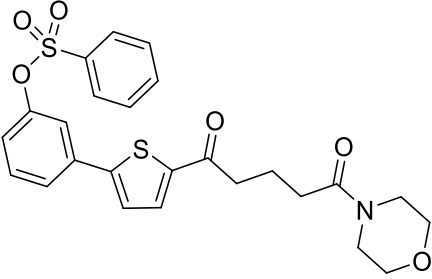
Schl 36- 217	25 μM		A ^{PE}	0±0 0±0 0±0	9±1 9±1 8±1	0±0 0±0 0±0	1±1 1±1 2±1	0±0 0±0 0±0	1±1 1±1 2±1	15±5 4±1 5±3	17±1 3±1 3±3	-
	10 μM		-	7 7 8	3 2 1	0 0 0	0 1 1	0 0 0	0 1 1	51 150 105	85 155 88	-
Schl 36- 218	25 μM		-	1 0 0	8 8 8	0 0 0	1 2 2	0 0 0	1 2 2	173 252 99	208 229 47	-

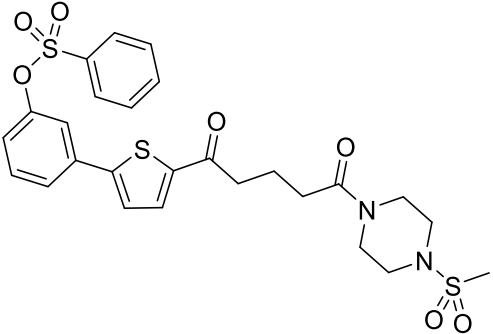
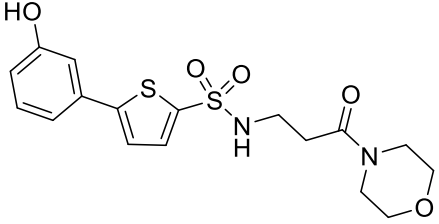
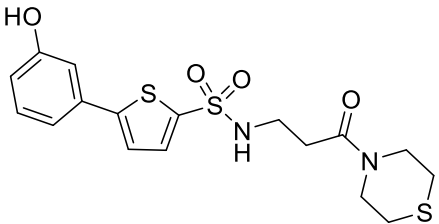
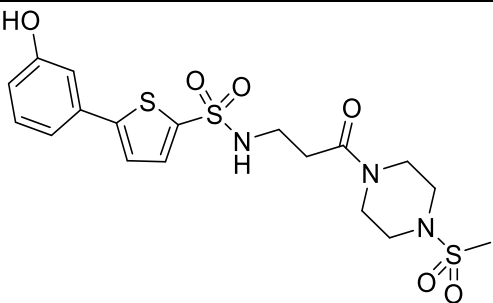
Schl 36- 219	25 μM		-	9 5 0	0 4 9	1 0 0	0 1 1	1 0 0	0 1 1	172 132 75	207 120 36	-
Schl 36- 220	25 μM		A ^{TOPE}	0±0 0±0 0±0	10±0 8±2 4±4	0±0 0±0 0±0	0±0 2±1 6±3	0±0 0±0 0±0	0±0 2±1 6±3	183±68 134±92 84±66	161±74 65±27 28±21	♂: Tegument- blässchen; ♀: wenig Tegument- blässchen, schwache Darmdilatation
	15 μM		-	7 6 7	2 3 2	0 1 1	1 0 0	0 0 1	1 1 0	94 215 220	59 48 52	-
	10 μM		-	9 9 10	1 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	39 164 241	22 56 56	-

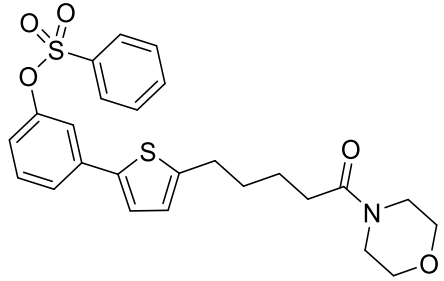
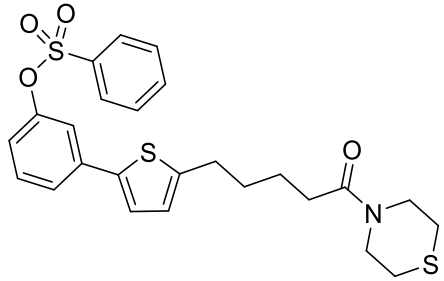
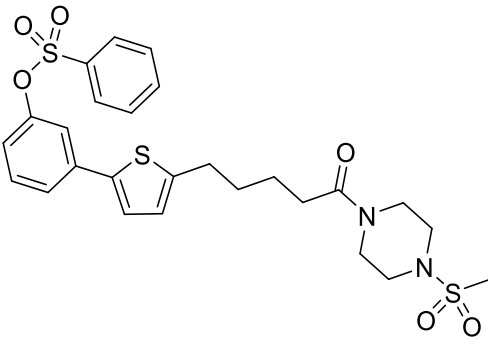
Schl 36- 221	25 μM		A ^{OE}	0±0 0±0 0±0	4±2 1±0 0±0	0±0 0±0 0±0	6±2 9±1 10±0	0±0 0±0 0±0	6±2 9±1 10±0	111±61 8±7 1±1	113±48 4±2 1±0	♂: Darmdilatation ♀: Verlust der Darmstruktur
	15 μM		A ^{PE}	0 0 0	7 2 1	2 0 0	1 8 9	2 0 0	1 8 9	54 37 21	34 8 5	-
	10 μM		-	8 5 0	1 0 4	0 0 0	1 5 6	0 1 0	1 5 6	83 78 91	138 80 76	-
Schl 36- 222	36. 7 μ M		-	9 9 9	0 1 0	1 0 1	0 0 0	1 0 1	0 0 0	129 249 203	155 226 96	-

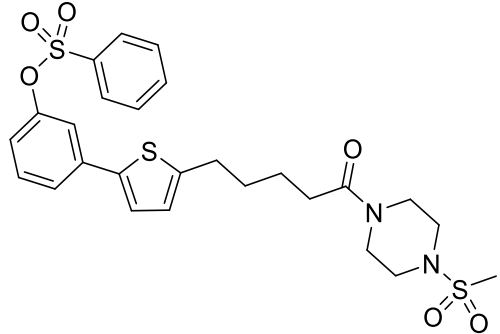
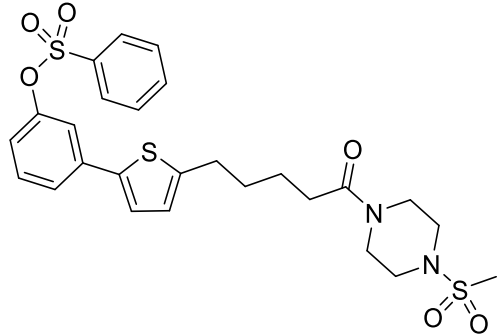
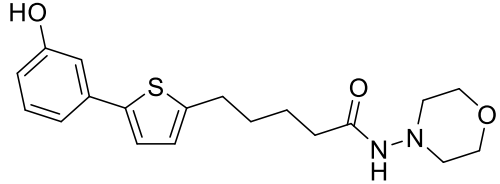
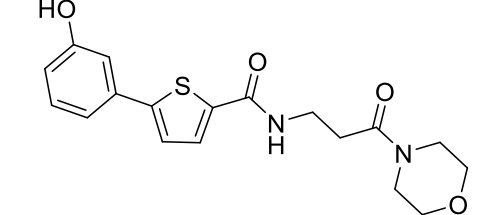
Schl 36- 223	25 μM		-	10 9 8	0 1 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	197 335 331	111 115 77	-
Schl 36- 224	25 μM		-	10 9 9	0 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	192 192 153	231 175 73	-
Schl 36- 225	25 μM		-	10 9 9	0 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	116 111 414	140 101 196	-
Schl 36- 226	25 μM		A _{TOPE}	0±0 0±0 0±0	3±2 0±0 0±0	0±1 0±0 0±0	7±1 10±0 10±0	0±0 0±0 0±0	7±1 10±0 10±0	4±3 0±0 0±0	3±2 0±0 0±0	Dunkel, bewegen sich kaum; ♀: Verlust der inneren Struktur des Darmes + Ovars; ♂: leichte Tegument- schäden (Blasen)

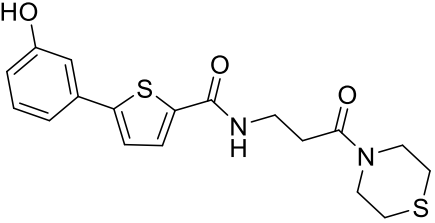
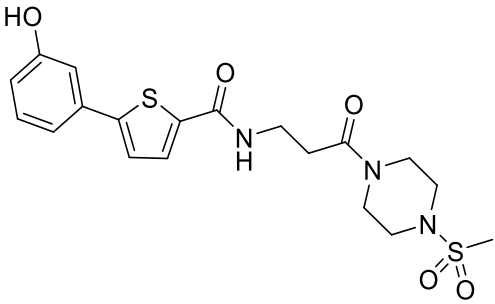
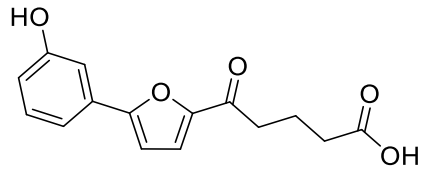
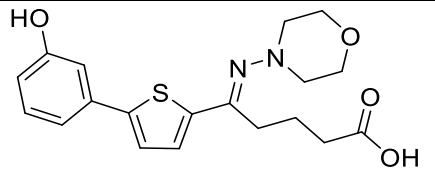
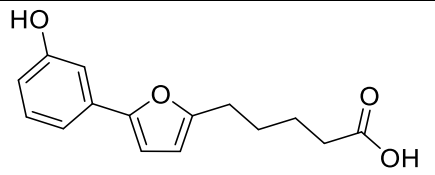
Schl 36- 226	10 μM		-	7 8 8	0 0 0	3 2 2	0 0 0	1 2 2	2 0 0	63 182 68	63 75 20	-
Schl 36- 227	25 μM		A ^{PE}	0±0 0±0 0±0	1±0 0±1 0±0	0±0 0±0 0±0	9±0 10±1 10±0	0±0 0±0 0±0	9±0 10±1 10±0	1±1 0±1 0±1	1±1 0±0 0±0	Deformation der ♀; Motility score der Würer=1
	10 μM		-	8 6 5	0 0 1	2 4 3	0 0 1	0 4 4	2 0 0	107 212 209	147 84 75	-
Schl 36- 228	25 μM		A ^{PE}	3±2 1±2 0±0	2±3 3±2 3±1	5±3 2±1 0±0	0±0 4±2 7±1	1±1 0±0 1±1	4±1 5±1 6±2	27±21 35±25 7±3	27±19 14±8 2±0	Viele lose Oozyten
	10 μM		-	10 8 8	0 0 0	0 2 2	0 0 0	0 2 2	0 0 0	40 388 374	55 154 134	-

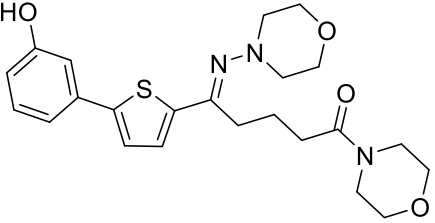
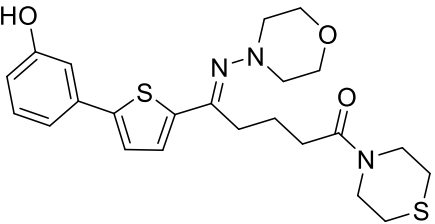
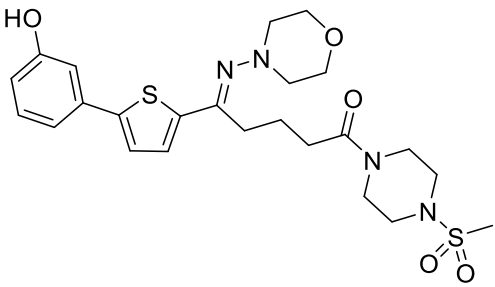
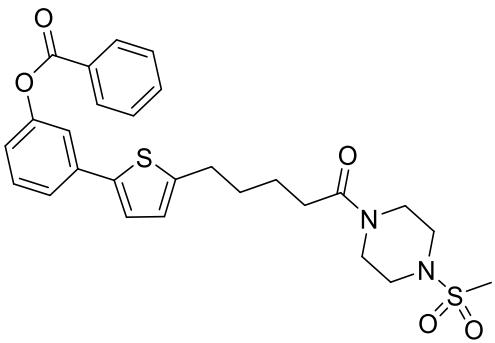
Schl 36- 229	25 μM		-	9 6 2	1 1 0	0 2 6	0 1 2	0 0 1	0 3 7	114 116 63	88 43 20	-
Schl 36- 231	25 μM		-	5 5 3	5 5 7	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	140 141 188	108 53 60	-
Schl 36- 232	25 μM		-	9 9 5	1 1 5	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	192 212 215	148 79 69	-

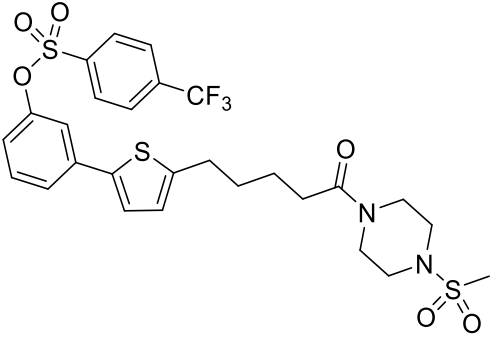
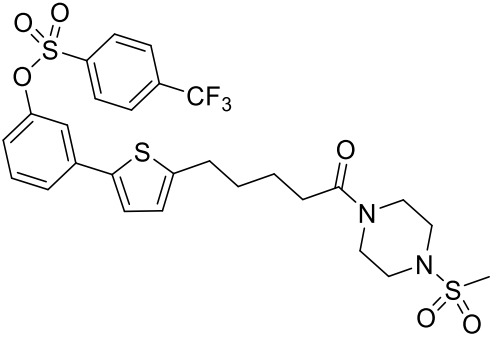
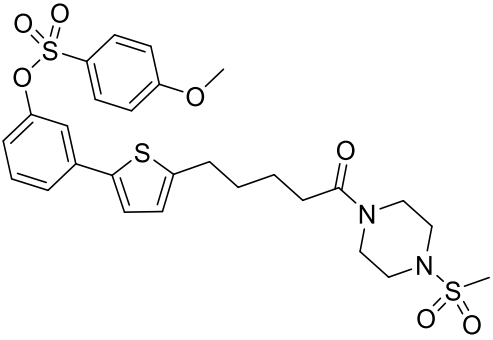
Schl 36- 233	25 μM		-	10 10 5	0 0 5	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	394 417 358	303 156 114	-
Schl 36- 235	25 μM		-	10 9 9	0 0 0	0 1 1	0 0 0	0 1 1	0 0 0	39 220 791	53 87 283	-
Schl 36- 236	25 μM		-	9 8 7	1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	115 577 446	158 229 159	-
Schl 36- 237	25 μM		-	8 8 8	0 0 1	2 2 1	0 0 0	1 1 0	1 1 1	62 172 504	85 68 180	-

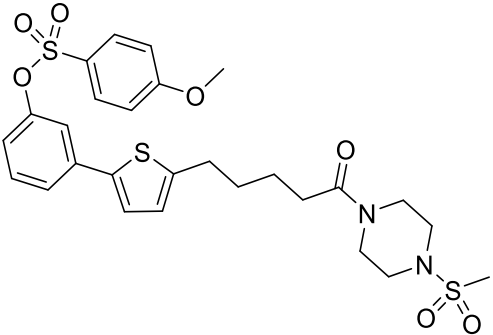
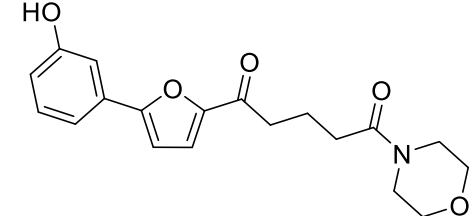
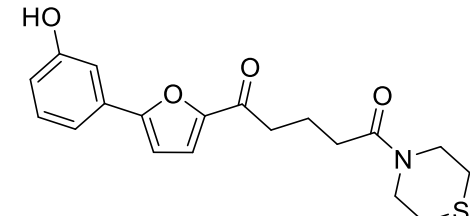
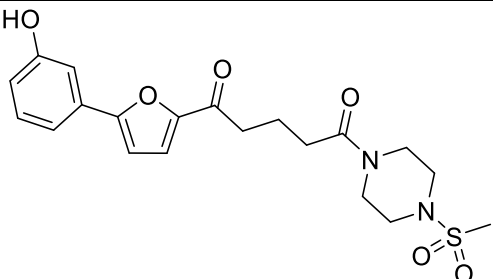
Schl 36- 238	25 μM		-	6 4 0	4 6 9	0 0 0	0 0 1	0 0 1	0 0 0	194 121 165	149 45 53	-
Schl 36- 239	25 μM		-	10 8 4	0 2 6	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	239 59 40	184 22 13	-
Schl 36- 240	25 μM		ATOPE	0±0 0±0 0±0	1±1 0±0 0±0	0±1 0±0 0±0	9±1 10±0 10±0	0±0 0±0 0±0	9±1 10±0 10±0	56±8 1±1 0±0	55±5 0±0 0±0	Darmdilatation bei ♀ und ♂, Tegumentfetzen und -blasen bei ♀ und ♂, Substanz fällt aus

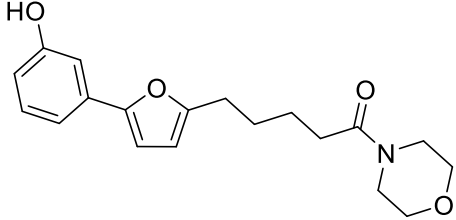
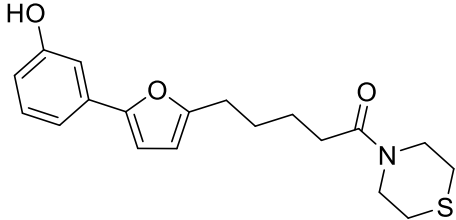
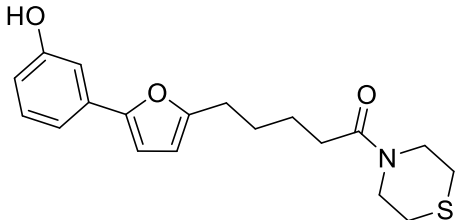
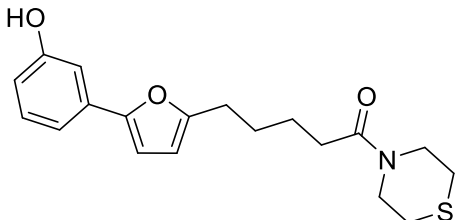
	10 μM		AOPE	10±1 5±5 2±3	0±0 0±0 0±0	0±1 5±4 5±2	0±0 0±1 3±1	0±1 1±1 0±0	0±0 4±3 8±3	198±35 81±88 37±52	218±64 32±35 13±19	Darmdilatation bei ♀ und ♂
	5 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	232 454 311	232 187 90	-
Schl 36- 242	25 μM		-	10 9 9	0 0 0	0 1 1	0 0 0	0 0 1	0 1 0	54 98 171	49 33 35	-
Schl 36- 243	25 μM		-	7 8 7	0 0 0	3 2 3	0 0 0	3 2 3	0 0 0	57 246 472	78 98 169	-

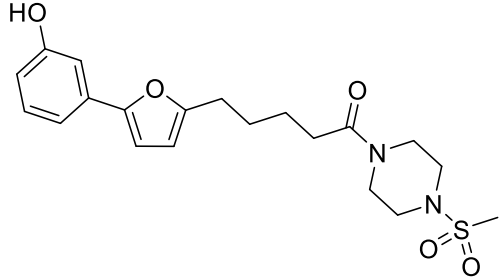
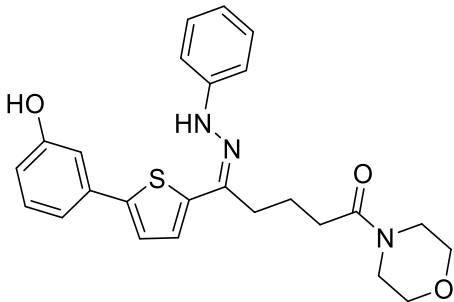
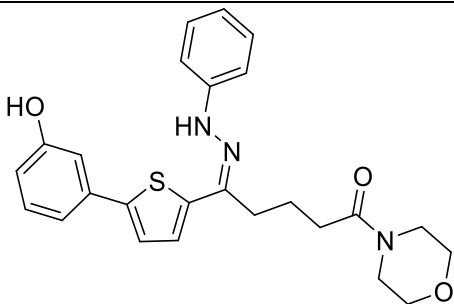
Schl 36- 244	25 μM		-	9 9 9	0 0 0	1 1 1	0 0 0	0 1 1	1 0 0	45 176 347	62 70 124	-
Schl 36- 245	25 μM		-	3 4 5	3 1 0	2 4 5	2 1 0	2 4 5	2 1 0	60 138 134	82 55 48	-
Schl 36- 248	25 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	100 469 249	137 186 89	-
Schl 36- 250	25 μM		-	9 9 7	1 1 2	0 0 1	0 0 0	0 0 1	0 0 0	73 367 1130	100 146 404	-
Schl 36- 251	25 μM		-	8 9 9	1 0 0	1 1 1	0 0 0	1 1 1	0 0 0	68 231 368	93 92 131	-

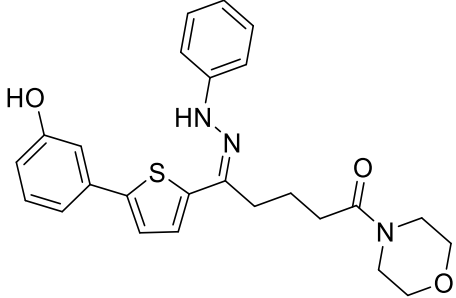
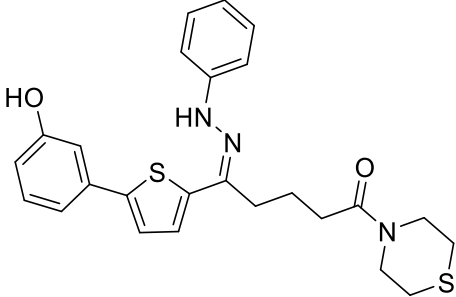
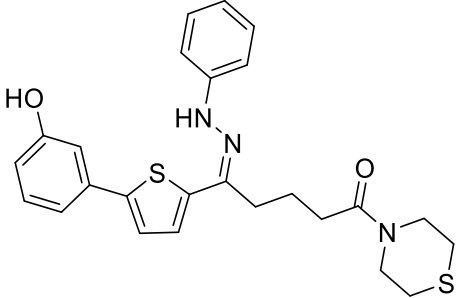
Schl 36- 252	25 μM		-	66 9 7	2 0 2	2 1 1	0 0 0	1 1 1	1 0 0	162 269 266	222 107 95	-
Schl 36- 253	25 μM		-	6 8 5	1 0 3	0 2 1	3 0 1	0 0 0	3 2 2	133 90 127	182 36 45	-
Schl 36- 254	25 μM		-	8 8 10	1 1 0	1 0 0	0 1 0	0 0 0	1 1 0	140 417 232	126 140 48	-
Schl 36- 255	25 μM		-	10 2 0	0 7 9	0 0 0	0 1 1	0 0 0	0 1 1	41 67 102	37 23 21	-

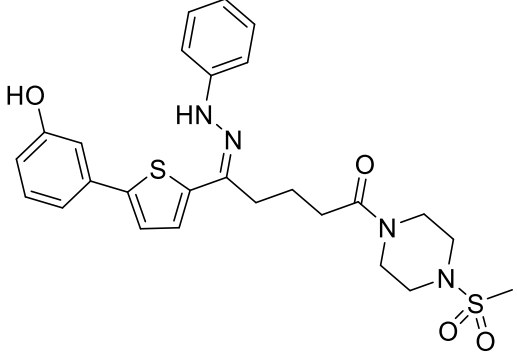
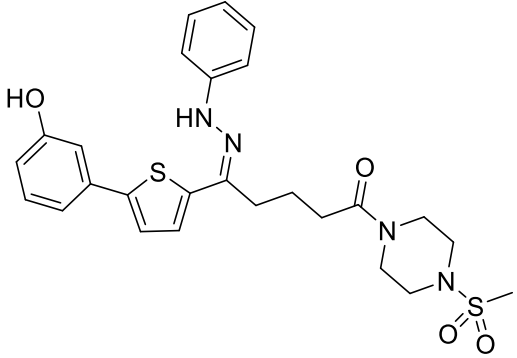
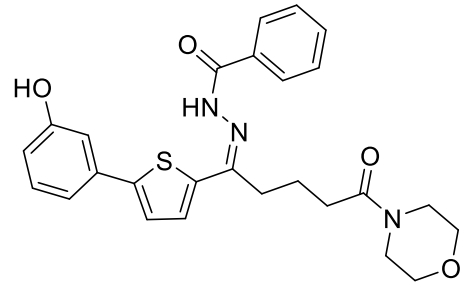
Schl 36- 256	25 μM		A ^{TPE}	0±0	3±3	0±0	7±3	0±0	7±3	41±17	33±13	Tegument- schäden; keine Darmperistaltik; Motility score=1
				0±0	1±1	0±0	9±1	0±0	9±1	1±1	0±0	
				0±0	0±0	0±0	10±0	0±0	10±0	1±0	0±0	
	10 μM		-	8	1	1	0	0	1	170	170	-
				8	0	2	0	2	0	213	88	
				8	2	0	0	0	0	224	65	
Schl 36- 257	25 μM		A ^{TOPE}	3±4	2±2	0±0	5±4	0±0	5±4	138±83	103±43	Tegument- schäden; ♀: Darmdilatation + keine Darmperistaltik; Motility score=1
				0±0	1±1	0±0	9±1	0±0	9±1	7±6	2±2	
				0±0	0±0	0±0	10±0	0±0	10±0	1±1	0±0	

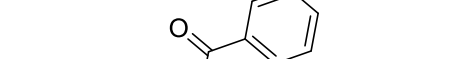
Schl 36- 257	10 μM		-	10 10 9	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	179 343 99	179 141 29	-
Schl 36- 264	25 μM		-	8 10 10	2 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	129 387 621	177 154 222	-
Schl 36- 265	25 μM		-	10 10 9	0 0 0	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 1	93 374 255	127 148 91	-
Schl 36- 266	25 μM		-	10 10 9	0 0 0	0 0 1	0 0 0	0 0 1	0 0 0	86 932 303	118 370 108	-

Schl 36- 267	25 μM		-	9 8 10	0 1 0	1 1 0	0 0 0	1 1 0	0 0 0	142 702 659	195 279 235	-
Schl 36- 268	25 μM		A ^{TOPE}	6±2 1±1 0±0	2±3 1±1 0±0	0±1 1±2 0±1	1±1 7±2 10±1	0±0 0±0 0±0	2±1 8±1 10±0	20±16 13±9 0±0	25±23 5±4 0±0	Tegumentbläs- chen und Darmdilatation bei ♀ und ♂
	15 μM		-	10 8 8	0 0 0	0 2 2	0 0 0	0 2 2	0 0 0	80 550 431	80 226 124	-
	10 μM		-	10 10 10	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	73 283 444	66 95 91	-

Schl 36- 269	25 μM		-	10 9 10	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	263 1074 980	360 426 350	-
Schl 36- 270	25 μM		A ^{PE}	2±1 0±0 0±0	8±1 9±1 8±1	0±0 0±0 0±0	0±1 1±1 2±1	0±0 0±1 0±0	0±1 1±1 2±1	44±28 17±11 12±2	43±26 6±4 3±1	Kopf bei ♂ angeschwollen, viele freie Oozyten
	15 μM		-	10 9 8	0 1 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	147 731 382	147 301 110	-

Schl 36- 270	10 μM		-	9 9 9	0 0 0	1 1 1	0 0 0	1 0 1	0 1 0	99 214 561	89 72 115	-
Schl 36- 271	25 μM		A ^{PE}	7±1 4±2 3±2	2±2 5±2 6±2	1±1 0±1 0±1	0±0 0±1 1±1	0±0 0±0 0±0	1±1 1±1 1±1	22±16 45±22 53±9	18±15 14±8 13±0	Kopf leicht dunkel bei ♂
	10 μM		-	10 9 10	0 0 0	0 1 0	0 0 0	0 1 0	0 0 0	13 51 121	13 21 35	-

Schl 36- 272	25 μM		A ^{TPE}	0±0 0±0 0±0	2±1 0±0 0±0	0±0 0±0 0±0	8±1 10±0 10±0	0±0 0±0 0±0	8±1 10±0 10±0	49±28 1±0 1±1	40±24 0±0 0±0	Würmer aufgequollen; keine klaren Strukturen erkennbar; Tegument- schäden
	10 μM		-	10 9 9	0 0 0	0 1 1	0 0 0	0 1 0	0 0 1	26 30 96	26 12 28	-
Schl 36- 273	25 μM		-	10 9 9	0 0 0	0 1 1	0 0 0	0 1 1	0 0 0	57 447 342	78 177 122	-

Schl 36- 275	25 μM		-	8	2	0	0	0	0	125	171	-
				10	0	0	0	0	0	256	102	
				10	0	0	0	0	0	465	166	